

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Efecto del tratamiento antirretroviral en la respuesta virológica a
interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por el virus
de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Sari M. Arponen

Directores

Juan Berenguer Berenguer
Juan González García
Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA
RESPUESTA VIROLÓGICA A INTERFERÓN PEGILADO Y
RIBAVIRINA EN PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR
Sari M. Arponen

DIRECTORES:
Juan Berenguer Berenguer
Juan González García
Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2015

Tesis Doctoral

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA A INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

Esta Memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por:
Sari Marjaana Arponen

Directores de Tesis:

Dr. D. Juan Berenguer Berenguer.

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Microbiología. Consultor del Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

VºBº

Dr. D. Juan González García

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de la Paz de Madrid.

VºBº

Prof. Dr. D. Rafael Bañares Cañizares

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Aparato Digestivo. Coordinador de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

VºBº

A David. Por lo vivido, y por todo lo que queda.

A Norah Alexandra. ¿Peish?

Agradecimientos

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que de alguna forma han posibilitado la realización de esta tesis:

-En primer lugar, a Juan Berenguer, codirector de esta tesis. Ha sido un gran honor haber realizado este trabajo bajo su dirección y ser depositaria de su confianza. Es un orgullo conocer en primera persona a alguien como él. Le estaré siempre agradecida por haberme dirigido, guiado y tutelado.

-A Juan González García, codirector de esta tesis, y sin cuyos comentarios y aportaciones hubiera aprendido menos. Igualmente es un honor poder considerarme alumna de uno de los grandes de la disciplina en España.

-A Rafael Bañares Cañizares, codirector de esta tesis, cuyo apoyo y ayuda ha sido fundamental en el pedregoso camino que es el del doctorando. Sin su inestimable colaboración habría sido imposible llegar al destino.

-A José María Bellón, por ser pieza fundamental en el análisis estadístico y su interpretación.

-A todos y a cada uno de los profesionales y centros participantes de las cohortes GESIDA 3603 y 5006.

-A Pablo Ryan de forma especial por la ayuda y los consejos valiosísimos que me brindaba de forma desinteresada. A Anabel Franco, que además de ser sufrida compañera, ha recorrido el camino de la tesis en paralelo al mío, permitiéndome aprender de su trayecto.

-A Jesús Hurtado (in memoriam), Isabel Fuentes, Raquel Carrillo, Mari Carmen Martínez, y a todo el resto del equipo de Medicina Interna e Infecciosas del Hospital Universitario de la Princesa, que sentaron las bases de la médica que soy. A Isabel y Jorge, con los que viví 5 apasionantes años de residencia. A Jesús Troya, doblemente compañero de fatigas. A Ana Carrero, compañera y amiga. A María José García Navarro, mi Jefa de Servicio en el Hospital Universitario de Torrejón, por

confiar en mí para formar parte de su equipo, con el auspicio de Pepe Gómez. A todos mis compañeros pasados y presentes del Hospital Universitario de Torrejón.

-A mi familia de origen: mi madre, Kris, Terhi, y todos los demás allá en el Norte. A mi nueva familia: Eugenia, David, Raquel, Andrés. Y por supuesto a David, que sufre mi profesión en el día a día más que nadie, y a Norah, que es una versión mil veces mejorada de mí y me está enseñando los milagros de la vida.

-Por último, a todos los pacientes que forman parte de este estudio, y también a todos los que he atendido alguna vez.

Gracias a todos ellos. Porque solos no somos nadie.

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción: En los pacientes coinfectados VIH/VHC, la influencia del tratamiento antirretroviral sobre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y ribavirina no se conoce bien. El objetivo de este estudio es investigar el efecto del tratamiento antirretroviral sobre la respuesta al tratamiento en los pacientes coinfectados.

Métodos: Los pacientes se seleccionaron de dos cohortes de pacientes coinfectados por VIH y VHC de GESIDA y tratados con interferón pegilado y ribavirina entre 2001 y 2007. La respuesta viral sostenida se definió como una carga viral indetectable a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento. Se utilizaron métodos de regresión logística para estudiar posibles asociaciones entre la ausencia de respuesta y las características basales, incluyendo los fármacos antirretrovirales acompañantes.

Resultados: Se incluyeron 1701 pacientes: el 63% tenía el genotipo 1 o 4 del VHC y el 88% estaba tomando TARGA. Los factores asociados de forma independiente con mayor probabilidad de RVS fueron el genotipo 2 o 3, la concentración de ARN-VHC <500000 UI/ml y la categoría clínica A o B. Se realizó un análisis ajustado a los factores pronósticos y la dosis de ribavirina /kg de peso, obteniendo una OR ajustada de RVS en los pacientes sin TARGA de 1,31 (IC95% 0,91-1,88, p=0,144). Tomando la pauta de TDF+FTC/3TC como referencia, se vio que solamente el AZT se asoció a una menor probabilidad de RVS, con una OR ajustada de RVS de 0,65 (IC95% 0,46-0,93, p=0,017).

Conclusiones: El hecho de estar recibiendo TAR no tuvo ningún efecto sobre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. El único fármaco antirretroviral que se asoció de forma significativa con menor probabilidad de RVS fue el AZT.

RESUMEN EN INGLÉS

Objectives: The effects of antiretroviral drugs on the response to pegylated interferon plus ribavirin remain uncertain. We evaluated whether antiretroviral drugs affected the response to pegylated interferon plus ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV).

Methods: The study population comprised patients from GESIDA 3603 and GESIDA 5006, two cohorts of HIV/HCV-co-infected patients initiating pegylated interferon plus ribavirin in Spain at hospitals affiliated to the Grupo de Estudio del SIDA (AIDS Study Group, GESIDA) of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, SEIMC). GESIDA 3603 is an ongoing ambispective cohort of HIV/HCV-co-infected patients who started pegylated interferon plus ribavirin between January 2000 and July 2007 at 19 clinical centres in Spain. The main objective is to assess long-term outcomes after anti-HCV therapy. GESIDA 5006 was a retrospective study of HIV/HCV-co-infected patients who started pegylated interferon plus ribavirin between January 2003 and June 2005 at 36 clinical centres in Spain. Its main objective was to evaluate the effectiveness and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving a highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen containing tenofovir as the NRTI backbone compared with those receiving HAART regimens based on other NRTIs.

The local ethics committees of all centres approved the analysis of anonymous routine clinical data of patients included in GESIDA 3603 and GESIDA 5006 without written informed consent with a view to scientific publication.

The decision to administer anti-HCV therapy to co-infected patients was taken by infectious diseases physicians at each institution according to national and international guidelines. The eligibility criteria for anti-HCV

therapy included absence of prior hepatic decompensation, CD4⁺ cell count >200 cells/mm³, stable ART or no need for ART, absence of active opportunistic infections and no active drug addiction. Patients were counselled against the use of alcohol. Anti-HCV therapy was stopped in all patients with detectable HCV RNA at week 24 of treatment. Since 2002, most of clinicians have been applying the so-called 2-log stopping rule, i.e. discontinuation of therapy in patients with detectable HCV RNA at week 12 of treatment with a reduction of <2 log IU/mL in HCV RNA.

The information obtained from the databases of the GESIDA 3603 and GESIDA 5006 cohorts was as follows: age, sex, height and weight at the initiation of therapy with interferon plus ribavirin; HIV transmission category; prior AIDS-defining conditions; baseline and nadir CD4⁺ cell counts; baseline HIV viral load; and methadone use. Information about HAART, including type, date of initiation and whether or not it was maintained or changed during therapy was also recorded. Information related to HCV infection included genotype, HCV RNA levels and estimated year of HCV infection, which, for injection drug users, was taken to be the first year needles were unsafely shared. Duration of HCV infection was considered to be unknown for patients infected through sexual contact. In both GESIDA 3603 and GESIDA 5006, patients were asked about their alcohol intake. The consumption of >50 g of alcohol per day for at least 12 months was considered as a high intake. Local pathologists, who all had extensive experience in scoring samples from patients with viral hepatitis, scored liver biopsy samples following the criteria established by the METAVIR Cooperative Study Group, as follows: F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis; F2, periportal fibrosis or rare portal–portal septa; F3, fibrous septa with architectural distortion and no obvious cirrhosis (bridging fibrosis); and F4, definite cirrhosis.

For each patient, the SVR was assessed, defined as an undetectable serum HCV RNA level 24 weeks after discontinuation of pegylated interferon plus ribavirin therapy. Patients not fulfilling SVR criteria, including those who

relapsed after achieving an end-of-treatment response, were classified as non-SVR.

Comparisons between groups were made using the Mann–Whitney test or the t-test for continuous variables and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Multivariate logistic regression models were constructed to identify factors that were associated with the achievement of SVR. First, we created a multivariate model to assess pre-treatment patient characteristics (not including ART) independently associated with SVR. To assess the effect of accompanying ART drugs on SVR we developed several multivariate models adjusting for variables found to be independently associated with SVR in the first model. All analyses were performed on an intention-to-treat basis and included adjustment for the daily ribavirin dose (mg/kg). All tests were two-tailed and P values <0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results: The study sample comprised 1701 patients: 63% were infected with HCV genotype 1 or 4 and 88% were taking highly active antiretroviral therapy (HAART). Overall, 641/1701 (38%) patients achieved SVR. SVR was achieved by 265/1070 (25%) patients infected with HCV genotype 1 or 4 and by 359/584 (61%) patients infected with HCV genotype 2 or 3. Of all the patient characteristics (not including ART during HCV treatment), univariate analysis showed HCV genotype, absence of AIDS-defining conditions and HCV RNA level to be independently associated with SVR. In a multivariate logistic regression model that included these variables and ribavirin dose (mg/kg/day), the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were as follows: HCV genotype 2 or 3, OR 5.31 (95% CI, 4.17–6.76; P,0.0001); absence of AIDS-defining conditions, OR 1.75 (95% CI, 1.31–2.33, P,0.0001); and HCV RNA level <500000 IU/mL, OR 1.73 (95% CI, 1.34–2.23, P,0.0001).

At the initiation of pegylated interferon plus ribavirin, 1495 patients were receiving concomitant ART and 37% achieved SVR, whereas 199 patients were not treated with ART and 44% achieved SVR. Taking the patients treated with ART as a reference and adjusting for HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category and ribavirin dose (mg/kg/day), the adjusted OR (AOR) of SVR for patients not taking ART was 1.3 (95% CI, 0.91–1.88, $P=0.144$). With the exception of regimens including zidovudine, the other NRTI backbones had little effect on SVR. Overall, 389 patients received concomitant zidovudine and lamivudine as the NRTI backbone and 35% achieved an SVR. The AOR (95% CI) of SVR for zidovudine and lamivudine was 0.65 (0.46–0.93, $P=0.017$). HCV treatment discontinuations among patients with and without zidovudine in their NRTI backbone were 67/389 (17%) and 110/842 (13%), respectively ($P=0.065$). Likewise, the frequency of reductions in the dose of interferon and ribavirin among patients with and without zidovudine in their NRTI backbone was 116/389 (30%) and 186/842 (22%), respectively ($P=0.004$). When we separately analysed patients who received zidovudine and lamivudine with abacavir ($n=242$) or without abacavir ($n=147$), we observed a significantly lower OR of SVR among the latter; the OR (95% CI) of an SVR for zidovudine and lamivudine without abacavir was 0.63 (0.42–0.94, $p=0.023$). No significant differences were found between the different NRTI backbones when we repeated this analysis for patients receiving a ribavirin dose of less than 800 mg/day, a ribavirin dose in mg/kg/day less than the median and a ribavirin dose in mg/kg/day less than the first quartile. We also analysed a subgroup of 628 patients who were particularly difficult to treat: those infected with HCV genotype 1 or 4 and with HCV RNA load >500000 IU/mL. No significant differences were found between the different NRTI backbones when we took the backbone of tenofovir and lamivudine/emtricitabine as our reference. We repeated this analysis for patients receiving a ribavirin dose <800 mg/day, a ribavirin dose in mg/kg/day less than the median and a ribavirin dose in mg/kg/day less than the first quartile, and no significant differences were

found between the different NRTI backbones. We finally performed an analysis of SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to the third drug used in the HAART regimen, taking the regimen based on one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) as the third drug as our reference. No significant differences were found between those treated with an NNRTI and those treated with a protease inhibitor as the third drug.

Conclusions: Our results suggest that, with the exception of regimens including zidovudine, accompanying antiretroviral drugs have little effect on the virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV coinfecting patients.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. INTRODUCCIÓN.	2
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.2.1. Prevalencia de la coinfección por VHC en los pacientes infectados por VIH.	2
1.2.2. Tendencias en la morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática en los pacientes coinfectados VIH/VHC.....	4
1.3. HISTORIA NATURAL	5
1.3.1. Historia natural de la hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH/VHC.	6
1.3.2. Factores relacionados con la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados.	10
1.3.3. Influencia de la infección por el VHC sobre la infección por el VIH.....	12
1.3.4. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la evolución de la infección por VHC en pacientes coinfectados.	14
1.3.5. Influencia del tratamiento de la hepatitis C sobre la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados.	21
1.4. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS.	23
1.4.1. Algoritmos histológicos para la evaluación de la fibrosis hepática.....	23
1.4.2. Métodos invasivos de evaluación de la fibrosis: biopsia hepática.	24
1.4.3. Métodos no invasivos.....	28
1.4.4. Resumen: recomendaciones sobre la evaluación de la fibrosis.....	33
1.5. CANDIDATOS PARA TRATAMIENTO	33
1.5.1. Criterios de tratamiento dependientes de la enfermedad hepática.....	34
1.5.2. Criterios de tratamiento dependientes de la infección VIH.	34
1.5.3. Contraindicaciones del tratamiento de la hepatitis C crónica en los pacientes coinfectados.	35
1.6. PAUTAS TERAPÉUTICAS.....	36
1.6.1. Historia del tratamiento de la hepatitis C	36
1.6.2. Pautas de tratamiento basados en PegIFN+RBV.....	38

1.7.	FACTORES PRONÓSTICOS DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA. .	41
1.7.1.	<i>Factores basales.</i>	41
1.7.2.	<i>Factores relacionados con el tratamiento de la hepatitis C.</i>	47
2.	JUSTIFICACIÓN	50
3.	HIPÓTESIS.	52
4.	OBJETIVOS.	54
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	56
5.1.	DISEÑO Y SELECCIÓN DE PACIENTES.....	57
5.2.	VARIABLES RECOGIDAS.	58
5.3.	DEFINICIONES.	58
5.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	59
5.5.	ASPECTOS ÉTICOS.....	59
6.	RESULTADOS	60
6.1.	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, VIROLÓGICAS Y DE LA INFECCIÓN POR EL VIH DE LA MUESTRA.....	61
6.2.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	67
6.3.	EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA RVS.	70
6.3.1.	<i>Efecto de los ITIAN del TAR sobre la RVS.</i>	70
6.3.2.	<i>Efecto del tercer fármaco antirretroviral sobre la RVS.</i>	76
7.	DISCUSIÓN	77
7.1.	RESULTADOS GENERALES.	78
7.2.	INFLUYE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?	79
7.3.	¿INFLUYE EL ABC EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?	81
7.4.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.	86
8.	CONCLUSIONES	87
9.	ANEXOS	89
10.	BIBLIOGRAFÍA	99

Abreviaturas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
Ac	Anticuerpos
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
ADVP	Adicción/adicto a drogas por vía parenteral
AOR	Odds ratio ajustado
ARN-VHC	Ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis C; viremia de la hepatitis C
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BH	Biopsia hepática
bid	<i>bis in die</i> , dos veces al día
BOC	Boceprevir
BR	Bilirrubina
CCR5	Receptor de quimokinas C-C tipo 5
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EFV	Efavirenz
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET	Elastografía transitoria
ETR	Etravirina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPR	Tasa de progresión de la fibrosis
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina

GESIDA	Grupo de Estudio del Sida
HLA	Antígeno leucocitario humano
HR	Hazard ratio
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
IDV	Indinavir
IFN	Interferón
IL28B	Interleukina 28B
IMC	Índice de masa corporal
INR	Ratio internacional normalizada
IP	Inhibidor de la proteasa
ITT	<i>Intention to treat</i>
kPa	Kilopascal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LPV	Lopinavir
LSN	Límite superior de normalidad
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MHz	Megahertzios
MUI	Millones de Unidades Internacionales
NFV	Nelfinavir
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
qd	<i>quaque die</i> , una vez al día
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa

PegIFN	Interferón pegilado
RBV	Ribavirina
RFT	Respuesta fin de tratamiento
RR	Riesgo relativo
RPV	Rilpivirina
RVP	Respuesta virológica precoz
RVR	Respuesta virológica rápida
RVS	Respuesta virológica sostenida
SQV	Saquinavir
TAR(GA)	Tratamiento antirretroviral (de gran actividad)
TDF	Tenofovir disoproxil
TEL	Telaprevir
TPV	Tipranavir
UI	Unidades Internacionales
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

1. Introducción

1.1. Introducción.

La hepatopatía por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema frecuente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que tiene un gran impacto sobre la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El tratamiento con Interferón Pegilado (PegIFN) y Ribavirina (RBV) en la primera década del siglo XXI demostró su eficacia en el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes coinfectados, por lo que los factores relacionados con el éxito de dicho tratamiento han estado en continuo estudio y revisión para optimizarlo y mejorar la tasa de respuesta al mismo. Esta tesis trata sobre uno de esos aspectos: la influencia del TAR en general, y del Abacavir (ABC) en particular, sobre los resultados del tratamiento de la hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH/VHC con PegIFN y RBV.

1.2. Epidemiología

1.2.1. Prevalencia de la coinfección por VHC en los pacientes infectados por VIH.

La hepatopatía crónica por el VHC es actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH. En el mundo, se estima que hay más de 35 millones de infectados por el VIH, y que 4-5 millones de ellos presentan coinfección por el VHC.

Las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de personas infectadas por el VIH en España eran de entre 80 y 240 mil adultos (mayores de 15 años), con una estimación media de 120.000 afectados [1]; en España, se calcula que cerca de dos tercios de los pacientes infectados por el VIH están coinfectados por el VHC [2].

Sin embargo, sobre todo en los países de recursos limitados, la prevalencia exacta de la coinfección por VIH/VHC no está tan bien documentada [3]:

-Caribe y Sudamérica: En Cuba en un estudio con 1065 pacientes infectados por el VIH se detectó la presencia de anticuerpos (Ac) anti-VHC en el 14,5%, el 77% de los cuales tenía ARN-VHC detectable mediante PCR [4]. En estudios llevados a cabo en Brasil la prevalencia varió entre el 4% y el 10% en la población general [5-6] y fue del 21% en los estados del sur del país [7]. En Argentina se ha comunicado que la prevalencia de la coinfección es del 12,3% [8].

-En África [9], la prevalencia es muy variable dependiendo del país. Se han comunicado prevalencias del 18% en Dar es Salaam (Tanzania) [10], del 15,7% en Mozambique [6], o del 13,4% en Sudáfrica [11]. La prevalencia ha resultado menor en otros países como Nigeria (4,8%) [12], Malawi (4,5%) [13], o Kenia (1%).

-En Asia, los estudios comunicados nos revelan que prevalencia de coinfección por VIH/VHC no es, por lo general, elevada. Diferentes trabajos han mostrado prevalencias de coinfección de 8,8% en la población de Tailandia [14], 10,8% en Nepal [15], 3,8% entre mujeres embarazadas de Tailandia [16], y entre 3% y 6,3% en la India [17] [18]). Japón parece ser un caso aparte con una prevalencia de coinfección que llega a ser del 20% [19]. En China y Taiwan, la mayoría de estudios se han realizado en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), encontrándose prevalencias muy altas de coinfección [20].

-En EEUU y Europa la prevalencia de infección por el VHC entre los pacientes infectados por el VIH es aproximadamente de un tercio [21-22], con variaciones según el grupo de población estudiado: 62% en personas sin hogar de San Francisco [23], 38% en presos [24]. La prevalencia de coinfección también varía dependiendo del país o región estudiado: desde la baja prevalencia (9%) en Gran Bretaña [25-26], pasando por el 17% en Francia [27], hasta las cifras elevadas de los países mediterráneos (44,9%) y del este de Europa (47,7%) [22].

Los cambios en la prevalencia de la coinfección por áreas geográficas y grupos de transmisión de la infección se deben a que el VHC no se transmite por vía sexual con la misma eficacia que el VIH. Así, entre los usuarios de drogas por vías parenteral, la prevalencia de la coinfección llega a ser del 90% [28], mientras que alcanza el 1-12% en los hombres con relaciones homosexuales, y el 9-27% en los que adquirieron el VIH por relaciones heterosexuales [29]. Estas diferencias observadas según las vías de transmisión explican en gran parte las variaciones geográficas en la coinfección.

En España, clásicamente la transmisión por ADVP (Adicción a Drogas por Vía Parenteral) ha sido la causa más importante de transmisión del VIH. Sin embargo, en los últimos años la vía de transmisión por contactos sexuales no protegidos ha cobrado protagonismo, con lo que también está disminuyendo la prevalencia de la coinfección por VHC entre los nuevos diagnósticos de VIH. Así, en dos sucesivos estudios de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS) se comunicó que la prevalencia de coinfección entre los pacientes nuevos atendidos en hospitales de nuestro país había descendido desde el 73,8% en 1997 hasta el 9,8% en 2006 [30] y el 8,2% en 2011[31].

1.2.2.Tendencias en la morbilidad por enfermedad hepática en los pacientes coinfectados VIH/VHC.

Antes de la introducción del TAR de gran actividad (TARGA), la coinfección por el VHC apenas incrementaba la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH. Desde la introducción del TARGA, ha cambiado el espectro de las causas de morbilidad en los pacientes infectados por el VIH por el aumento de la supervivencia global de estos pacientes. Así, las muertes directamente relacionadas con la inmunosupresión y los eventos sida han disminuido, aumentando la morbilidad por eventos no-sida [32].

Entre ellos, destaca la morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática, que llega a suponer hasta un 41% de muertes en pacientes infectados por el VIH [33]. En un estudio de la cohorte DAD (**D**ata **C**ollection on **A**dverse **E**vents of **A**nti-HIV **D**rugs), la enfermedad hepática – en su mayoría relacionada con el VHC – era la primera causa de mortalidad por eventos no relacionados con el sida [34]. También en el estudio SMART (**S**trategies for the **M**anagement of **A**nti-**R**etroviral **T**herapy), los pacientes coinfectados por VHC o VHB presentaron mayor mortalidad no relacionada con el sida [35]. El mismo fenómeno se ha observado en estudios europeos [36], aunque en países con baja prevalencia de coinfección las complicaciones del sida seguían siendo la primera causa de muerte a principios de 2000 [37-38].

En España, de los pacientes con infección por VIH hospitalizados en el año 1999, el 15,6% estaban coinfectados por el VHC, cifra que experimentó un incremento progresivo hasta llegar a ser del 32% en 2005 [39]. En nuestro país, en la era del TARGA, la enfermedad hepática ha llegado a causar hasta un tercio de las muertes de los pacientes infectados por el VIH [40], y ha ocupado el primer lugar entre las causas de muerte de los pacientes coinfectados por VIH/VHC [41].

1.3. Historia Natural

El VIH y el VHC interactúan bidireccionalmente, de modo que la historia natural de la hepatitis C no es la misma en los pacientes mono infectados por VHC que en los coinfectados por VIH/VHC. Además, tal y como se explicará más adelante, el VHC tiene también efectos sobre la historia natural de la infección por el VIH.

1.3.1. Historia natural de la hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH/VHC.

Cronificación

Tras la infección aguda por el VHC (en ausencia de infección por el VIH) hasta el 15-45% de los pacientes llegan a erradicar espontáneamente el virus, de manera que la enfermedad se cronifica en un 55-85% de los expuestos. Se calcula que del 5% al 25% de los pacientes con hepatitis C crónica acabarán desarrollando cirrosis hepática, y que, anualmente, un 1-3% de estos presentarán descompensación de la hepatopatía o carcinoma hepatocelular [42-49].

La coinfección por el VIH aumenta el riesgo de cronificación de la infección por el VHC, ocurriendo en el 90-95% de los pacientes coinfectados [50-52]. Se postula que para conseguir erradicar la infección por el VHC es necesaria la elaboración de una respuesta mediada por linfocitos T de forma rápida, para evitar la replicación del virus y el desarrollo de cuasiespecies que consiguen adaptarse al sistema inmunitario del huésped. Los interferones son las citoquinas centrales en la inducción de un estado antiviral en las células [53]. En los pacientes con infección por VIH la respuesta inmune sería insuficiente, lo que justificaría la mayor tendencia a la cronificación [50, 54]. Sin embargo, en un estudio se comprobó que la respuesta específica IFN- γ (interferón gamma) contra el VHC en la coinfección se mantenía en el hígado, a pesar de la reducción de la cifra de linfocitos T CD4+ tanto en sangre periférica como en células hepáticas; por lo tanto, sería la respuesta celular periférica la que falla, no la intrahepática [55]. Otra explicación para la mayor prevalencia de la cronificación de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH podría ser la mayor frecuencia de reexposición al VHC, especialmente en el contexto de ADVP [56]. Hay que señalar finalmente que los pacientes coinfectados tienen concentraciones de ARN-VHC más altas que los

monoinfectados por VHC, y que en los primeros la carga viral del VHC es inversamente proporcional a la cifra de linfocitos T CD4+ [57].

Progresión de la fibrosis hepática

La infección por el VIH es un factor que acelera la progresión de la fibrosis hepática asociada al VHC. En un estudio de cohortes de 244 pacientes con hepatitis C crónica con y sin infección por el VIH llevado a cabo en Francia entre 1995 y 1998 [58] la tasa de progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados fue de 0,181 unidades de fibrosis por año (IC95%, 0,162–0,20), lo que indica que los pacientes coinfectados pueden desarrollar cirrosis hepática tras una media de 26 años después de la infección por el VHC (IC95%, 22–34). En el mismo estudio, la progresión de la fibrosis hepática en monoinfectados era de 0,135 unidades de fibrosis por año (IC95%, 0,126–0,144), lo que implicaría la aparición de cirrosis tras una media de 38 años desde la infección por el VHC (IC95%, 32–47). En un estudio de biopsias repetidas con una separación de 3 años en pacientes coinfectados Sulkowski y colaboradores observaron que existía una rápida evolución de la fibrosis entre ellas [59]. En un meta-análisis de 17 estudios con 3567 pacientes coinfectados [60], se observó que las probabilidades de transición de un estadio de fibrosis a otro (en la escala METAVIR) fue de 0,122 (0,098–0,153) en el paso de F0 a F1; de 0,115 (0,095–0,140) en el paso de F1 a F2, de 0,124 (0,097–0,159) en el paso de F2 a F3 de; y de 0,115 (0,098–0,135) en el paso de F3 a F4 de, todo ello expresado en unidades por año. Todas las evidencias disponibles por lo tanto apuntan a que la progresión de la fibrosis es más rápida en los pacientes coinfectados, aunque existan algunos trabajos en los que no se confirma esta tendencia [61]. La patogénesis de esta rápida progresión de la fibrosis en los pacientes coinfectados es compleja y multifactorial: efecto viral directo, disregulación inmune y de producción de citoquinas, alteración de los niveles de metaloproteinasas y biomarcadores de fibrosis, aumento del estrés oxidativo, depleción de linfocitos CD4+ en el intestino, y translocación microbiana[62].

Cirrosis, descompensación clínica y carcinoma hepatocelular

En el amplio meta-análisis de Deng [63] que incluyó 29 estudios con un total de 16750 pacientes mono infectados y coinfectados se observó que en los pacientes coinfectados la OR para desarrollo de cirrosis, enfermedad hepática descompensada, carcinoma hepatocelular o muerte fue de 3,40 (IC95% 2,45-4,73) en comparación con los pacientes mono infectados.

En cuanto al mayor riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en coinfectados se ha observado en algunos estudios [64-66], pero no en otros [67].

El meta-análisis de Graham [68] incluyó 8 estudios que comparaban la historia natural de la hepatitis C en pacientes mono infectados y coinfectados de la era pre-TARGA. Se encontró que el riesgo relativo (RR) de cirrosis histológica para pacientes coinfectados era 2.07 (IC95%, 1,40–3,07); y que el RR de enfermedad hepática descompensada para este mismo grupo fue de 6,14 (IC95%, 2,86–13,20).

En otro meta-análisis del 2008 [60] se observó que en los pacientes coinfectados la prevalencia de cirrosis hepática a los 20 y 30 años de la infección por el VHC fue del 21% (IC95% 16-28%) y del 49% (IC95% 40–59%), respectivamente[60]. En el mismo metaanálisis, el RR global de cirrosis hepática entre pacientes coinfectados respecto a los mono infectados fue de 2,1 (1,5-3,0). El RR fue de 2,5 (1,8-3,4) para los pacientes que no recibían TAR y de 1,7 (1,1-2,8) para los pacientes con TARGA, lo que de alguna manera indica que el TARGA puede mejorar el pronóstico de la hepatitis C en los pacientes coinfectados, pero sin llegar a disminuir al nivel de los pacientes mono infectados.

Supervivencia

La supervivencia tras una primera descompensación de la enfermedad hepática es menor en los pacientes coinfectados que en los mono infectados

[63, 69-70]. En una cohorte retrospectiva multicéntrica de pacientes con cirrosis tras una primera descompensación de su enfermedad hepática (1037 monoinfectados y 180 coinfectados) entre 1997 y 2002 tras una mediana de seguimiento de 13 meses habían fallecido el 37% de los monoinfectados y el 56% de los coinfectados. Las medianas de supervivencia en los pacientes coinfectados y monoinfectados fueron de 16 y 48 meses respectivamente. El RR de fallecimiento para los coinfectados fue de 2,26 (IC95% 1,51 – 3,38). Otros factores predictores de menor supervivencia independientes de la coinfección fueron la edad mayor de 63 años, una cirrosis más avanzada en la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT), la coinfección por el VHD, la puntuación MELD, la descompensación clínica simultánea de varios tipos, y que la primera descompensación fuera encefalopatía hepática.

La supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada es también peor en los pacientes coinfectados que en los monoinfectados por el VHC [71]. En el estudio prospectivo de Pineda et al [71] se estudiaron 154 pacientes con cirrosis hepática en estadio A de CPT. El 23,4% de los pacientes presentó descompensación de su enfermedad hepática, con 6,40 casos por 100 personas-año (IC95% 4,18-9,38 casos por 100 personas-año). Los factores que se asociaron de manera independiente con descompensación fueron la ausencia de tratamiento para el VHC, la cifra basal de linfocitos T CD4+ < de 300 células /mm³, 6 puntos de CPT sobre 5, y que el diagnóstico de cirrosis no se hubiera realizado por biopsia o elastografía de transición. El 9,7% de los pacientes fallecieron y el 73% de las muertes fueron por hepatopatía (con 2,44 muertes por 100 personas-año por fallo hepático; IC95% 1,21-4,36). Se asociaron de forma independiente con muerte de causa hepática: la encefalopatía portosistémica como primera descompensación, la cifra de linfocitos T CD4+<300 y una puntuación basal en el índice CPT de 6.

De todo lo comentado con anterioridad se puede concluir que la coinfección por el VIH influye negativamente en la historia natural de la

hepatitis C que se traduce clínicamente en una mayor tasa de cronificación, una progresión de la fibrosis más rápida, una mayor probabilidad de desarrollo de cirrosis hepática y de descompensación de la hepatopatía, y – consecuentemente - un incremento del riesgo de mortalidad de causa hepática.

1.3.2. Factores relacionados con la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados.

Edad

Múltiples estudios han demostrado que la fibrosis hepática progresa más rápidamente cuanto mayor es la edad en el momento de la infección por el VHC (tanto en pacientes mono- como coinfectados). En los pacientes coinfectados, el riesgo de progresión de la fibrosis disminuye a la mitad cuando la infección se adquiere con menos de 20 años de edad y se duplica cuando se adquiere con más de 35. Se desconoce el mecanismo que produce este efecto, aunque se ha postulado que estaría en relación con cambios en la respuesta inmune ante el VHC [72-78].

Linfocitos T CD4+

En varios estudios se ha comprobado que la mortalidad relacionada con enfermedad hepática es inversamente proporcional a la cifra de linfocitos T CD4+, independientemente del uso de TAR [34, 72-75, 79-80]. En este sentido, se considera que el VHC se comporta como cualquier otra infección oportunista.

Género

En los pacientes monoinfectados, el riesgo de progresión a cirrosis es 2,5 veces superior en los varones que en las mujeres; algo que no se ha observado en pacientes coinfectados [75, 77-78]. De hecho, en un estudio se observó que la progresión de la fibrosis era más rápida en las mujeres coinfectadas [76], lo que podría explicarse por un mayor consumo de

alcohol entre los coinfectados y la mayor sensibilidad del hígado femenino al efecto tóxico del etanol.

Exceso de peso, resistencia a la insulina y esteatosis hepática

En los pacientes mono infectados por el VHC, la presencia de esteatosis hepática (sobre todo en las infecciones producidas por genotipos diferentes al 3) y el exceso de peso son factores predictores de fibrosis avanzada. El mecanismo probablemente sea a través de la resistencia a la insulina que provoca la esteatosis hepática. Hasta la fecha, en diferentes estudios llevados a cabo en pacientes coinfectados se ha observado una mayor progresión de la fibrosis en pacientes con resistencia insulínica [81-82], esteatosis hepática [83-85], diabetes mellitus [82] y exceso de peso [86]. Hay que mencionar sin embargo que la resistencia a la insulina no se ha visto asociada con mayor progresión de la fibrosis hepática en otros estudios llevados a cabo en pacientes coinfectados [87-88].

Alcohol

Se conoce bien el efecto tóxico del alcohol sobre el hígado, así como su acción promotora de la fibrogénesis hepática. El efecto del alcohol es sinérgico con el VHC en los pacientes mono infectados. También en los pacientes coinfectados con el VIH se ha comprobado el efecto nocivo del alcohol acelerando la fibrogénesis hepática del VHC [72-74], aunque parece que su papel no es tan crucial como en los pacientes mono infectados por el VHC.

Genotipo y CV de VHC

No hay datos que sugieran que el genotipo tenga relación con el grado de fibrosis en la hepatopatía crónica por VHC. Las concentraciones plasmáticas de ARN-VHC suelen ser más elevadas en los pacientes coinfectados que en los mono infectados por VHC; sin embargo no se ha demostrado que exista una relación directa entre las concentraciones de ARN-VHC con fibrosis más avanzada o progresión más rápida de la misma [72-74, 80].

Tabaco y cannabis

En algunos trabajos llevados a cabo en pacientes moninfectados por VHC se ha observado que el consumo diario de cannabis se asocia con fibrosis hepática más avanzada [89-90] y con esteatosis hepática [91]. Además, se ha demostrado de forma experimental que los receptores cannabinoides CB1 aumentan la fibrogénesis y la esteatosis hepática por distintos mecanismos [92]; de hecho, se ha propuesto este receptor como diana terapéutica para el tratamiento de la fibrosis hepática [93]. El tabaco también parece tener un efecto negativo sobre la fibrosis hepática [94-95] a través de la expresión de citoquinas estimuladas por la hipoxia provocada por el tabaco (factores de crecimiento del endotelio vascular y receptor de la tirosinkinasa). Aunque no se han realizado estudios que demuestren el efecto nocivo del tabaco y el cannabis sobre el hígado de los pacientes coinfectados, parece razonable animar a los pacientes al abandono del consumo de estos productos.

Antirretrovirales y tratamiento de la hepatitis C

Se discuten en los apartados correspondientes.

1.3.3. Influencia de la infección por el VHC sobre la infección por el VIH.

El impacto de la infección por el VHC sobre la progresión y el pronóstico de la infección por el VIH se ha venido discutiendo desde hace tiempo, y sigue siendo un aspecto todavía no aclarado. En la Cohorte Suiza, la presencia del VHC se asoció de forma independiente con un riesgo aumentado de progresión a sida y muerte [96] lo que se puso en relación con una menor recuperación de la cifra de linfocitos T CD4+ tras un año de TARGA en los coinfectados, respecto a los no coinfectados con el VHC. Estos mismos resultados se han confirmado en algunos estudios [97-98] pero no en todos [99].

En la Cohorte Danesa se encontró que la respuesta virológica e inmunológica al TARGA era peor en los pacientes coinfectados por el VHC que en los no coinfectados, diferencias que se atribuyeron a factores como el uso de drogas y la falta de adherencia al tratamiento. Globalmente, la mortalidad hepática y la mortalidad relacionada con el VIH fueron superiores en los pacientes coinfectados por el VHC, incluso cuando se excluía del análisis a los pacientes ADVP [100].

En la Cohorte EuroSIDA, sin embargo, no se encontraron diferencias en la respuesta al primer TARGA dependiendo de si los pacientes estaban o no coinfectados por el VHC [22, 101]. En otros estudios que llevaron a cabo análisis estadísticos ajustados (por carga viral basal, cifra de linfocitos T CD4+, edad, sexo, y mecanismo de transmisión del VIH) tampoco se ha visto que la coinfección por el VHC comprometa la respuesta al TARGA [33, 102-103]. Algunos autores han relacionado la posible peor recuperación inmunológica tras el TARGA en coinfectados con la peor adherencia al tratamiento [104] o con el consumo abusivo de alcohol [105].

En un estudio reciente se observó que la coinfección por VHC no influía en la recuperación inmunológica si los pacientes mantenía una supresión virológica máxima con el TARGA [106]. Aunque en otro estudio más reciente todavía donde se comparó la ganancia de linfocitos T CD4+ tras el TARGA en pacientes coinfectados que habían aclarado espontáneamente en ARN-VHC en comparación con aquellos que seguían con ARN-VHC detectable, se observó que la replicación activa del VHC se asociaba con una peor recuperación inmunológica incluso tras años de TARGA efectivo [107].

A la vista de todo lo comentado anteriormente se puede afirmar que a día de hoy no se conoce con exactitud el efecto de la coinfección por VHC sobre la infección por el VIH.

1.3.4. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la evolución de la infección por VHC en pacientes coinfectados.

1.3.4.1. Toxicidad hepática de los fármacos antirretrovirales.

Introducción y definición

Muchos antirretrovirales pueden producir toxicidad hepática, sobre todo en los pacientes con hepatopatía previa, aunque no siempre es fácil determinar el papel de un fármaco concreto en la toxicidad hepática producida por el TARGA. La gravedad de la hepatotoxicidad varía desde elevaciones leves asintomáticas de transaminasas hasta el fallo hepático agudo o descompensaciones severas de una hepatopatía previa. En cuanto a la incidencia de hepatotoxicidad severa asociada al TARGA, varía según los diversos fármacos en los estudios que se han publicado entre el 1 y el 18% [108-116].

Una de las formas de cuantificar la hepatotoxicidad es la escala del ACTG (modificada por Sulkowski) [117]. Así, en los pacientes con niveles de transaminasas pretratamiento normales ($AST < 35$ UI/l y $ALT < 31$ UI/l) el grado de toxicidad hepática se clasifica según los cambios de las mismas respecto del límite superior de normalidad (LSN):

- Grado 0: $< 1,25 \times$ LSN
- Grado 1: $1,25-2,5 \times$ LSN
- Grado 2: $2,6-5 \times$ LSN
- Grado 3: $5,1-10 \times$ LSN
- Grado 4: $> 10 \times$ LSN

En los pacientes con hepatopatía previa con alteración de transaminasas presente al inicio del tratamiento, el grado de hepatotoxicidad se define por el cambio de las mismas respecto a la cifra basal:

- Grado 0: $<1,25$ x basal
- Grado 1: $1,25$ - $2,5$ x basal
- Grado 2: $2,6$ - $3,5$ x basal
- Grado 3: $3,6$ - 5 x basal
- Grado 4: >5 x basal

En general, la hepatotoxicidad severa se define como una elevación de las concentraciones de AST o ALT de grado 3 ó 4 durante el TAR. Sin embargo esta escala no es homogénea ni de uso universal, por lo que la comparación entre los hallazgos de distintos estudios a menudo no es posible. Hay que tener también presente que si basamos la definición de la hepatotoxicidad solamente en las concentraciones de transaminasas no tendremos en cuenta los cambios de la función hepática sintética o metabólica, ni los eventos clínicos como las descompensaciones clínicas de una hepatopatía previa. Aunque existe consenso para que se incluyan la coagulopatía, la ictericia o la encefalopatía como marcadores de toxicidad hepática [118] es poco frecuente que se valoren estos aspectos en los ensayos clínicos o en práctica clínica en donde, por lo general, solamente se tiene en consideración el fallo hepático agudo o grave.

Factores de riesgo asociados a la hepatotoxicidad del TARGA

En todos los estudios sobre hepatotoxicidad del TAR, la coinfección por el VHB y/o el VHC se ha identificado como el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de esta complicación. Por ejemplo, en el estudio de den Brinker et al [111] el riesgo de hepatotoxicidad grave atribuible al TAR fue 2,46 veces más frecuente en los coinfectados que en los no coinfectados. Los resultados fueron prácticamente los mismos en un estudio de la cohorte de Johns Hopkins donde el riesgo de hepatotoxicidad grave asociada al TARGA resultó ser el doble en coinfectados que en no coinfectados [119]. Aranzábal y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en nuestro país, comprobaron que el estadio de fibrosis resultó ser la

variable más importante relacionada con la hepatotoxicidad del TAR y que el riesgo de experimentar esta complicación era mayor en los pacientes con cirrosis [120]. Aunque la monitorización de la bioquímica hepática debe ser más estrecha en los pacientes coinfectados, hay que dejar bien claro que la mayoría de ellos no desarrollan hepatotoxicidad grave tras el TARGA y que pueden recibir de forma segura casi todos los fármacos antirretrovirales disponibles.

La coinfección por el VHB también se ha asociado a incrementos significativos de transaminasas durante el TARGA, aunque muchos estudios sugieren que la patogénesis de dichas elevaciones se relaciona más con la respuesta inmunológica restaurada ante el VHB que con un daño hepático inducido por fármacos [111]. En los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que están recibiendo un TAR con fármacos activos contra el VHB si por cualquier motivo se les suspende dicho tratamiento pueden experimentar cuadros de hepatitis – en ocasiones graves – coincidiendo con el rebrote de la viremia por el VHB [116, 121].

El consumo excesivo de alcohol es otro factor de riesgo asociado a la hepatotoxicidad por TARGA [108, 122]. Otros factores asociados encontrados en diversos estudios son: la edad [108, 122], la elevación previa de transaminasas [112-114, 116] y el sexo femenino [115, 122]. También se ha descrito mayor riesgo de toxicidad hepática en pacientes sin TAR previo [116] y en aquellos que experimentan una rápida respuesta inmunológica tras el tratamiento [109, 119]

Mecanismos de hepatotoxicidad del TARGA

Se han descrito 4 mecanismos de hepatotoxicidad del TARGA [123]:

-Toxicidad directa (intrínseca e idiosincrática): ocurre con ITINN (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos) e IP (inhibidores de la proteasa) y la incidencia varía según el fármaco implicado. La hepatotoxicidad es dosis-dependiente en los casos de daño hepático intrínseco.

-Hipersensibilidad: ocurre característicamente con nevirapina (NVP) y abacavir (ABC) y menos frecuentemente con otros fármacos. Aparece por lo general de forma temprana (en las primeras 12 semanas de tratamiento) y con frecuencia se acompaña de exantema cutáneo. Se han identificado algunos haplogrupos del sistema mayor de histocompatibilidad que se asocian con reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos: HLA-DRB1*0101 para la NVP [124] y HLA-B*5701 para el ABC [125-127], utilizándose la positividad del HLA-B5701 en la práctica clínica de forma constante (en caso de positividad, no se prescribirá el ABC por su alto valor predictivo positivo en cuanto a hipersensibilidad al abacavir).

-Toxicidad mitocondrial: relacionada fundamentalmente con los ITIAN (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) ddI y d4T; se suele relacionar con una exposición prolongada a estos fármacos.

-Reconstitución inmune: ocurre sobre todo en los pacientes con infección crónica por el VHB, y probablemente por el VHC. Suele suceder en el primer mes del inicio del TARGA.

Fármacos antirretrovirales relacionados con la hepatotoxicidad

-**ITIAN:** la incidencia de hepatotoxicidad directa por 3TC, FTC y TDF es muy baja [108, 114] y suele consistir en una elevación leve de transaminasas [128]. Sin embargo, otros ITIAN (especialmente ddI y d4T y mucho menos frecuentemente AZT) pueden producir daño hepático mediado por toxicidad mitocondrial [129-133]. Así, en los primeros ensayos clínicos realizados con ITIAN, se observó que la incidencia de hepatotoxicidad moderada a grave era del 7% con AZT, 9-13% con d4T y 16% con ddI [134]. El ABC puede producir una reacción de hipersensibilidad con daño hepático, aunque con la determinación rutinaria del HLA-B*5701 es excepcional que ocurra.

-**ITINN:** la hepatotoxicidad producida por ITINN puede ser de 2 tipos. Por un lado, la nevirapina produce hepatotoxicidad mediada por un mecanismo de hipersensibilidad en un 3% de pacientes [135].

Inicialmente, se consideraba que las cifras elevadas de linfocitos T CD4+ (>400/mm³ en varones y >250/mm³ en mujeres) y el sexo femenino eran factores de riesgo para presentar esta reacción [136-137]. Sin embargo, hay que mencionar que en un estudio con 742 pacientes no se ha confirmado esta relación [138]. Otros factores de riesgo para la reacción de hipersensibilidad por NVP son el bajo IMC [137] y la presencia del HLA-DRB1*0101 [124]. La NVP también puede causar hepatotoxicidad directa o idiosincrática, que suele tener lugar después de las primeras 16 semanas de tratamiento [119, 122, 139] y que resulta más frecuente en pacientes coinfectados por el VHB o el VHC. En el ensayo clínico 2NN (en el que se compararon NVP bid, NVP qd y EFV) se observó una mayor incidencia de hepatotoxicidad en los brazos de NVP (14% en el brazo qd y 8% en el brazo bid) que en el de EFV (4,5%), aunque solo la diferencia entre el brazo qd de NVP y el de EFV fue significativa [140]. A tenor de algunos estudios publicados, no parece que exista hepatotoxicidad cruzada entre NVP y EFV [141-142].

En cuanto a los nuevos ITINN, en los ensayos DUET la hepatotoxicidad observada en los pacientes tratados con Etravirina (ETR) fue del 11% en los pacientes coinfectados por VHC, del 5% en los no coinfectados y del 6% en el grupo que recibió placebo. En este ensayo clínico se observó hepatotoxicidad moderada-grave en el 0-7% del grupo de ETR; en el 2% de los pacientes no coinfectados (frente al 1-6% y el 0,4-1,2% de los grupos placebo). Todo parece indicar, por lo tanto, que ETR tiene un perfil de toxicidad hepática más favorable que la NVP [135, 143]. También la Rilpivirina (RPV) en los ensayos ECHO y THRIVE ha mostrado una baja prevalencia de hepatotoxicidad con mejor perfil que EFV (2% de hepatotoxicidad moderada-grave en el grupo de RPV frente al 3,7% del grupo de EFV, si bien la mayoría de casos en ambos grupos se dieron en pacientes coinfectados)[144].

-Inhibidores de la proteasa: La incidencia de hepatotoxicidad atribuible a los IP varía entre el 1 y el 9,5%, aunque se han descrito pocos eventos hepáticos graves tras el tratamiento con esta familia de

fármacos[145]. De todos los IP, el que presenta mayor incidencia de hepatotoxicidad es el RTV administrado a dosis plenas (600 mg bid) [109, 113, 116]. Con estas dosis de RTV, hasta un 30% de los pacientes sufren algún grado de toxicidad hepática; sin embargo, cuando se utilizan dosis bajas como las empleadas habitualmente para potenciar otros IP (100 mg qd o bid) el RTV resulta un fármaco seguro desde el punto de vista hepático [146]. Si consideramos al resto de los IPs, la hepatotoxicidad resulta más frecuente con IDV (Indinavir) y TPV (Tipranavir) [117, 147] que con NFV (Nelfinavir), SQV (Saquinavir), ATV (Atazanavir), FPV (Fosamprenavir) y LPV (Lopinavir) [117, 145, 148]. No se ha descrito mayor frecuencia de hepatotoxicidad cuando se emplean dos IP en combinación que cuando se utiliza un solo IP [117, 146]. El ATV es seguro desde el punto de vista hepático aunque puede dar lugar a elevaciones de la bilirrubina por inhibición de la enzima UDP glucuronil transferasa 1A1 (mecanismo similar al que ocurre con el el síndrome de Gilbert) [145, 149]. En cuanto al Darunavir (DRV), en los ensayos clínicos y el programa de acceso expandido, el daño hepático moderado-grave y la incidencia de elevaciones asintomáticas de transaminasas (tanto en general como en los pacientes coinfectados por el VHB o el VHC) fue menor con DRV que con el IP comparador (LPV) [150-151].

-Inhibidores de la integrasa: En los ensayos clínicos y en los estudios observacionales el Raltegravir ha demostrado tener un buen perfil de seguridad hepática. En los estudios BENCHMRK, se observó toxicidad hepática en el 1,7-5,2% de los pacientes y no resultó diferente entre los tratados con Raltegravir y los tratados con placebo [152]. En un estudio observacional con 218 pacientes que recibieron Raltegravir, la frecuencia de hepatotoxicidad de grado 3-4 fue del 1,4%, si bien hubo elevaciones asintomáticas de transaminasas en el 7,9% de los pacientes monoinfectados por el VIH y en el 25% de los coinfectados por el VHC [153]. Elvitegravir[154] y Dolutegravir[155] también han mostrado un perfil favorable en sus respectivos ensayos.

-Antagonistas del CCR5: en los ensayos clínicos MOTIVATE, la frecuencia de hepatotoxicidad no resultó significativamente diferente entre los tratados con Maraviroc y los tratados con placebo [156], lo cual es importante dado que el desarrollo clínico de Aplaviroc (otro inhibidor de los correceptores CCR5) tuvo que ser interrumpido prematuramente tras observarse una frecuencia elevada de toxicidad hepática grave [157].

-Inhibidores de la fusión: La enfuvirtida ha demostrado tener un buen perfil de seguridad hepática [158].

1.3.4.2. Impacto del tratamiento antirretroviral sobre la progresión de la fibrosis.

Diferentes estudios han mostrado que el TARGA puede mejorar la supervivencia de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC [60, 159-160]. Sin embargo, no hay unanimidad sobre el efecto del TARGA en la progresión de la fibrosis hepática, aunque varios estudios de cohortes con diseño transversal de pacientes coinfectados con una sola biopsia hepática han mostrado que el TAR se asocia con una progresión más lenta de la fibrosis hepática [41, 72, 161-162]. Por otro lado, en un estudio observacional de pacientes coinfectados con más de una biopsia hepática se observó una elevada frecuencia de progresión de la fibrosis tras una mediana de tiempo de tres años entre la primera y la última biopsia [163]; en este estudio se comprobó que el TARGA efectivo y la respuesta al tratamiento para el VHC se asociaban con progresión más lenta de la fibrosis.

Existe controversia sobre si determinados fármacos se asocian con una menor o mayor progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados. Se han publicado estudios que sugieren que el TARGA basado en IPs se asocia con una progresión más lenta de la fibrosis hepática [78] y que el tratamiento basado en NVP se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis [75]. Sin embargo, otros estudios han

encontrado que el tratamiento con NVP se asocia con una progresión más lenta de la fibrosis [164].

Finalmente, la posible hepatotoxicidad del TARGA puede ser un factor que produzca una mayor fibrogénesis. En concreto, ITIAN como AZT, d4T y ddI [165] pueden causar disfunción mitocondrial, con acidosis láctica y esteatosis hepática.

Por lo tanto, sobre lo que hay unanimidad es que el TARGA sí mejora la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática, tanto más cuanto mayor es la recuperación inmunológica [41, 63], pero aún no hay unanimidad sobre cuál es el mejor régimen antirretroviral, si bien hay algunos fármacos (ddI, AZT, d4T) que deberían ser evitados, y que de hecho ya no se utilizan en la práctica clínica de nuestro entorno.

1.3.5. Influencia del tratamiento de la hepatitis C sobre la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados.

En pacientes mono infectados por el VHC, los estudios que han evaluado las biopsias practicadas antes y después del tratamiento, han demostrado que el logro de una RVS con interferón con o sin ribavirina puede interrumpir e incluso revertir el proceso de fibrosis hepática [166-167]. Además, diferentes estudios han mostrado que en pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C con fibrosis avanzada y cirrosis, el logro de RVS con interferón con o sin ribavirina reduce el riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte de causa hepática [168-170]. Es digno de mención el hecho de que en algunos pacientes con cirrosis hepática secundaria a VHC, el logro de RVS puede dar lugar a una reversión de la cirrosis [171]. El logro de RVS en pacientes coinfectados por VIH/VHC también puede estabilizar o revertir la fibrosis hepática [172-176].

Hasta la fecha se tenía poca información sobre los efectos clínicos de la erradicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Se han

publicado los resultados de la cohorte de GESIDA de hepatitis tratadas cuyo objetivo primario era determinar las consecuencias clínicas a largo plazo sobre la enfermedad hepática y sobre el VIH del logro de RVS en pacientes coinfectados [177]. Es un estudio ambispectivo que incluyó a 711 pacientes consecutivos que comenzaron un tratamiento con interferón y ribavirina entre el 2000 y 2005 en hospitales españoles. En dicho estudio se determinó la RVS y se estudiaron una serie de variables de desenlace como muerte (relacionada o no con hepatopatía), descompensación hepática (definida por ascitis, encefalopatía hepática y sangrado por varices esofágicas), carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. En total, el 31% de los pacientes lograron RVS. Tras una media de seguimiento de 21 meses, la tasa de incidencia (x 100 personas-años) de mortalidad global, mortalidad de causa hepática y descompensación hepática fueron 0,46, 0,23 y 0,23 entre los pacientes que lograron RVS y de 3,12, 1,65 y 4,33 entre aquellos sin RVS ($P=0,003$, 0,028 y $<0,001$ por la prueba de log-rank). En dicho trabajo se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox, ajustado por estadio de fibrosis, genotipo de VHC, ARN-VHC, categoría clínica del CDC y nadir de CD4+, para conocer el riesgo de presentar un evento hepático (ascitis, encefalopatía hepática, sangrado por varices esofágicas, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, muerte de causa hepática) dependiendo de si se lograba o no la RVS. Dicho análisis mostró que el Hazard Ratio (HR) ajustado de eventos hepáticos fue 8,92 (IC95% 1,20-66,11, $p=0,032$) para los pacientes no respondedores en comparación con los respondedores y 4,96 (IC95% 2,27-10,85, $p<0,001$) para los pacientes con fibrosis en puentes o cirrosis (F3-F4) establecida en comparación con aquellos sin fibrosis avanzada (F0-F2). Los resultados de la Cohorte de GESIDA han mostrado claramente que el logro de RVS reduce la incidencia de complicaciones hepáticas y de muerte por causa hepática en pacientes coinfectados. Es importante señalar que estos beneficios se pudieron demostrar en un período de seguimiento relativamente corto (aproximadamente 20 meses) y que se obtuvieron independientemente del grado de fibrosis hepática tal y como puso de manifiesto el análisis multivariante. Estos resultados muestran claramente

que el tratamiento de la hepatitis crónica C, una de las comorbilidades más relevantes de los pacientes infectados por el VIH, debe ser considerado una prioridad en este grupo de población.

1.4. Diagnóstico y evaluación de la fibrosis.

La estimación del estadio de fibrosis hepática es un aspecto muy importante del manejo de la hepatitis C y se debe hacer en todos los pacientes con esta enfermedad. En la práctica clínica conviene identificar a dos grupos de pacientes:

- a) Los que tienen fibrosis avanzada o cirrosis dado que constituyen un grupo de mal pronóstico y en los que el logro de RVS aporta beneficios clínicos palpables en términos de menos descompensaciones y mayor supervivencia. [170, 178-180]. Además, los pacientes con cirrosis pueden beneficiarse de una endoscopia digestiva para el cribado de varices esofágicas y de la práctica periódica de una ecografía abdominal para detección precoz de carcinoma hepatocelular
- b) Los que tienen fibrosis hepática leve o nula pues, como grupo, son en muchas ocasiones lentos progresores y en ellos, la monitorización periódica puede ser una alternativa válida al tratamiento antiviral, especialmente si reúnen factores de mal pronóstico de respuesta al tratamiento [45, 181].

En cuanto a los métodos para evaluar la fibrosis se pueden diferenciar los métodos invasivos (biopsia hepática) y los no invasivos.

1.4.1. Algoritmos histológicos para la evaluación de la fibrosis hepática.

Existen varios algoritmos para la estadificación de la fibrosis hepática, pero probablemente el sistema METAVIR sea el sistema más utilizado [182]. Este algoritmo fue desarrollado, de forma específica para pacientes con hepatopatía crónica por VHC, por un grupo colaborativo francés con el

objetivo de mejorar el índice de Knodell, diseñado de forma genérica para cualquier hepatitis crónica. El índice METAVIR es un sistema de clasificación semicuantitativo en el que se valora tanto el estadio de fibrosis como el grado de actividad necroinflamatoria en el tejido hepático.

La fibrosis se evalúa en una escala de 5 puntos de la siguiente manera:

F0 = ausencia de fibrosis

F1 = fibrosis limitada al tracto portal

F2 = presencia de fibrosis fuera del espacio portal (sin formación de puentes)

F3 = presencia de puentes de fibrosis porto-portales y porto-centrales

F4 = cirrosis establecida

En cuanto a la actividad necroinflamatoria, se cuantifica su intensidad en 4 grados:

A0 = ausencia de actividad

A1 = actividad leve

A2 = actividad moderada

A3 = actividad severa

1.4.2.Métodos invasivos de evaluación de la fibrosis: biopsia hepática.

La biopsia hepática se considera por muchos expertos como el estándar de oro para la estadificación de la fibrosis hepática [183], si bien hoy día pocas veces es necesaria gracias a la aparición de métodos no invasivos. Una ventaja adicional de la biopsia es que permite conocer la presencia de

procesos concomitantes (como sobrecarga férrica o esteatosis hepática). Existen varios métodos para obtener tejido hepático [184]:

- **BH percutánea:** la más simple y rápida y la que se lleva a cabo con más frecuencia. En los últimos años suele hacerse guiada por ecografía y resulta muy segura en manos expertas.
- **BH laparoscópica:** puede que tenga mayor fiabilidad diagnóstica en pacientes con cirrosis hepática que la percutánea y resulta útil en la estadificación de algunas neoplasias intraabdominales, sin embargo requiere anestesia general y resulta por lo tanto menos segura y más cara.
- **BH transyugular:** se reserva para pacientes en los que está contraindicada la biopsia percutánea (por ejemplo por diátesis hemorrágicas) o en aquellos casos en los que además interesa realizar estudio hemodinámico portal.
- **Punción aspiración con aguja fina:** se realiza habitualmente guiada por ecografía o tomografía computadorizada (TC). Dado que el material que se obtiene son células para estudio citológico, no puede considerarse en sentido estricto una biopsia.

Desde el punto de vista de la fiabilidad diagnóstica, la biopsia hepática adolece de una serie de limitaciones. En primer lugar tenemos que considerar las limitaciones que derivan de la variabilidad derivada de la toma de la muestra. Es fácil entender esta fuente de variabilidad si tenemos presente que un cilindro hepático obtenido por biopsia percutánea representa aproximadamente 1:50.000 a 1:100.000 de todo el órgano y que la fibrosis puede estar distribuida de manera no homogénea y puede variar en diferentes partes del hígado. Se sabe que cuanto mayor sea el cilindro hepático mayor probabilidad existe de estadificar la fibrosis de forma correcta. Existen también limitaciones que no derivan de la toma de la muestra sino de la evaluación histopatológica. A este respecto cabe decir que cuando la longitud del cilindro hepático es adecuada no suele haber mucha variabilidad intraindividual ni interindividual a la hora de

estadificar la fibrosis aunque no puede decirse lo mismo a la hora de evaluar la actividad necroinflamatoria [185].

Existen una serie de contraindicaciones para la realización de BH (**Tabla 1**). Las contraindicaciones absolutas más frecuentes son la incapacidad de colaboración por parte del paciente, los trastornos de la coagulación, la presencia de algunas lesiones ocupantes de espacio (hemangiomas, tumores vascularizados y quistes hidatídicos) y la incapacidad de identificar un punto de entrada adecuado para la aguja de biopsia [186-187].

Tabla 1. Contraindicaciones para practicar biopsia hepática percutánea.

Absolutas

1. Paciente incapaz de cooperar
2. Historia de sangrado no explicado
3. Diátesis hemorrágica*
 - a. Tiempo de protrombina >4 segundos por encima del control
 - b. Plaquetas <60.000/mm³
 - c. Tiempo de hemorragia alargado (≥10 min)
 - d. Uso de AINES en los últimos 7 - 10 días
4. Ausencia de infraestructura para poder hacer transfusiones sanguíneas
5. Sospecha de hemangioma o tumor vascular
6. Incapacidad de identificar un punto de entrada adecuado para la biopsia
7. Sospecha de quiste hidatídico

Relativas

1. Obesidad mórbida
2. Ascitis
3. Hemobilia
4. Infección en la cavidad pleural derecha
5. Infección bajo el hemidiafragma derecho

* Aunque se consideran contraindicaciones absolutas por muchos hepatólogos, algunos de estos trastornos pueden corregirse mediante transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado y podrían no ser realmente absolutas.

La BH percutánea es un procedimiento seguro cuando se lleva a cabo por personas expertas. Además, puede que las complicaciones sean menos frecuentes cuando se localiza el punto de entrada mediante ecografía. En general, el 60% de las complicaciones (**Tabla 2**) suelen manifestarse en las primeras 3 o 4 horas después de practicado el procedimiento y el 96% en las primeras 24 horas. Entre un 2 y 3% de los pacientes necesitan ser hospitalizados para control de las complicaciones, fundamentalmente por dolor o hipotensión. La mayor parte de los estudios coinciden en que las

complicaciones de la BH son mayores cuando se biopsia una lesión maligna o cuando los pacientes presentan algunas enfermedades de base como cirrosis hepática, infección por el VIH avanzada y trastornos de la coagulación [186-187].

Tabla 2. Complicaciones de la biopsia hepática percutánea

Complicaciones menores

1. Disconfort localizado y transitorio en el sitio de la biopsia
2. Dolor que requiere analgesia
3. Hipotensión transitoria por reacción vasovagal

Complicaciones mayores

1. Hemorragia intraperitoneal
2. Hematoma intrahepático o subcapsular
3. Hemobilia
4. Bacteriemia, sepsis, shock
5. Pleuritis biliar, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo
6. Ascitis biliar, peritonitis biliar, neumoperitoneo
7. Absceso subfrénico
8. Crisis carcinoide
9. Anafilaxia
10. Pancreatitis.

La BH percutánea es un procedimiento lo suficientemente seguro como para poder realizarse de manera ambulatoria siempre y cuando se sigan las directrices emitidas en 1989 por la American Gastroenterological Association [188]:

1. El centro en el que se lleve a cabo la biopsia debe contar con un laboratorio, un banco de sangre, acceso relativamente rápido a una cama hospitalaria y personal que pueda monitorizarlo durante 4-6 horas después de practicada la biopsia.
2. El paciente no debe tener problemas médicos o circunstancias concomitantes que incrementen el riesgo de complicaciones de la biopsia.

3. El paciente debe ser capaz de volver al hospital en el que se realizó la BH en un plazo no superior a los 30 minutos después de la aparición de síntomas adversos.
4. El paciente debe contar con la compañía de personas fiables que puedan permanecer a su lado durante la primera noche después de practicado el procedimiento y que puedan transportar al paciente al hospital en caso de necesidad.
5. El paciente debe ser ingresado en el hospital en caso de que surja alguna complicación: hemorragia, lesión biliar, neumotórax, punción de otras vísceras abdominales o dolor que requiera más de una dosis de analgésicos durante la primera hora después de practicado el procedimiento.

1.4.3.Métodos no invasivos.

Los métodos no invasivos discriminan bien entre fibrosis avanzada y leve o nula, pero fallan en la fibrosis intermedia.

1.4.3.1. Métodos de imagen: Elastografía de transición (FibroScan®).

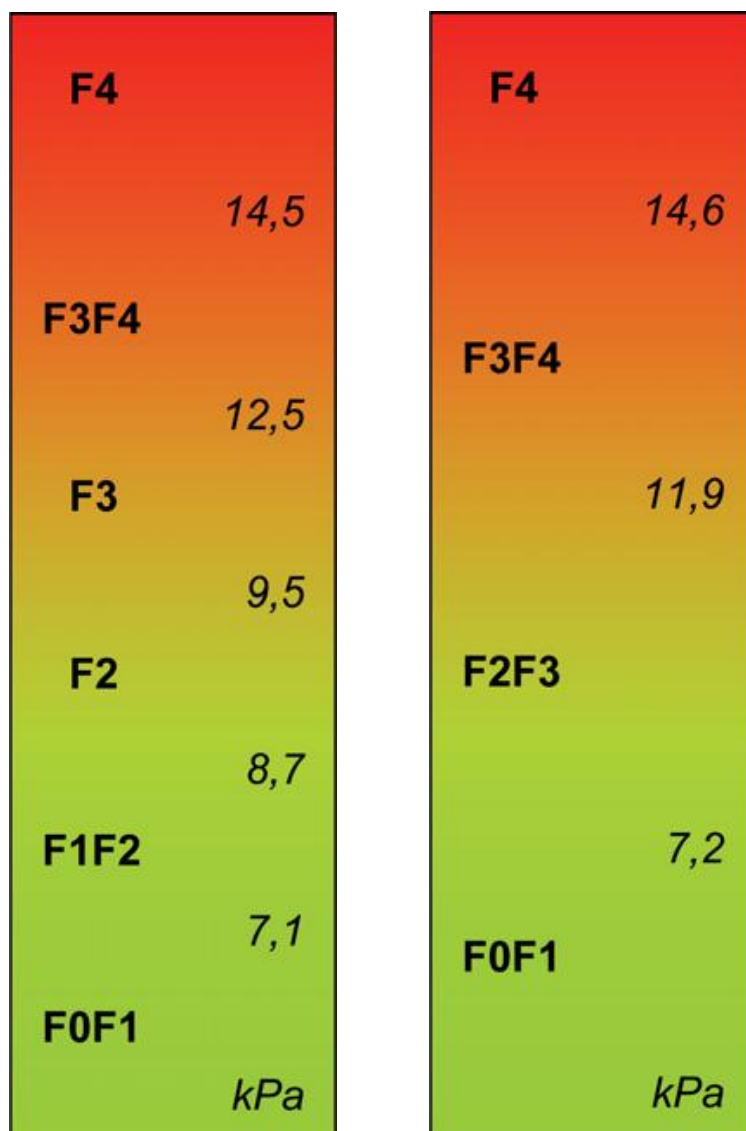
El Fibroscan® [189-190] consiste en la medida de la elasticidad hepática con una sonda (que incluye un transductor de ultrasonidos) que emite una vibración de baja frecuencia (50 MHz) y amplitud al hígado, generando una onda elástica cuya velocidad es directamente proporcional a la “dureza” del tejido hepático; a mayor dureza, mayor es el grado de fibrosis. El resultado se expresa en kilopascales (kPa). El FibroScan® mide la elasticidad hepática en un cilindro de 1 cm de diámetro y 5 cm de longitud, en el que se realizan 10 medidas en 2 ó 3 puntos diferentes en superficie (en total, 20-30 medidas), por dicho motivo este método no invasivo puede ser más representativo de la situación de todo el parénquima hepático que los cambios observados en un cilindro de tejido obtenido por biopsia percutánea.

Entre las ventajas del FibroScan® como herramienta para evaluar la fibrosis hepática habría que destacar que es una prueba rápida, indolora, exenta de complicaciones y que se puede realizar en repetidas ocasiones. También es destacable que permite examinar un gran volumen de parénquima hepático evitando así los posibles errores derivados por una fibrosis heterogénea y cuyos resultados son bastante reproducibles. Puede que sea la prueba ideal para valorar la regresión de la fibrosis tras el tratamiento de la hepatitis C [189]. Entre las limitaciones de la ET merece la pena destacar la dificultad para obtener medidas en pacientes con ascitis u obesidad mórbida, y que puede sobrestimar la fibrosis real en pacientes con esteatosis hepática [191-192].

Gracias a diferentes estudios en los que se practicaron biopsia hepática y elastografía de transición con Fibroscan®, se ha podido analizar la concordancia entre la elasticidad hepática en kPa y el estadio METAVIR en biopsia hepática.

En pacientes con hepatopatía crónica por el VHC se aceptan los siguientes puntos de corte (imagen de la izquierda); en los coinfectados, los puntos de corte varían algo (imagen de la derecha) [189].

Figura 1. Puntos de corte de los grados de fibrosis en pacientes monoinfectados (izquierda) y coinfectados (derecha). Sacado de de Ledinghen, 2008. [189]



Hay múltiples estudios que describen las características del FibroScan®; la exactitud para el diagnóstico de fibrosis significativa (F2), severa (F3) y cirrosis (F4) medida mediante curvas ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor) es de 0,79-0,83, 0,90-0,91 y 0,91-0,97 respectivamente [190], con cifras incluso mejores en los pacientes con hepatitis crónica por el VHC. Para el diagnóstico no invasivo de cirrosis (independientemente de su etiología), el FibroScan® tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 70-95% y un

valor predictivo negativo (VPN) del 77-95%. También se han llevado a cabo estudios comparativos entre Fibroscan y biopsia hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC que han mostrado que el FibroScan es significativamente más fiable que otros métodos de laboratorio para la estimación de la fibrosis hepática (Forns, APRI, FIB-4, HGM-1 y HGM-2) y que existe una buena correlación entre los resultados obtenidos por ET y por biopsia hepática [193].

1.4.3.2. Métodos de laboratorio.

Se han desarrollado diversos índices que combinan parámetros de laboratorio para estimar de forma indirecta la fibrosis en los pacientes con hepatopatía por VHC con y sin infección por VIH.

-Cociente AST/ALT: las cifras de AST se elevan más que las de ALT con la progresión de la fibrosis, tanto por la ausencia de aclaramiento de ALT por los sinusoides hepáticos como por daño mitocondrial. Este cociente puede resultar fiable para detectar cirrosis, pero no es exacto en la detección de grados menores de fibrosis [194].

-Índice APRI: el índice AST/plaquetas tiene buena exactitud y reproducibilidad para detectar fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con VHC [195]. Si al índice APRI se añaden el INR y la ALT, los resultados son aún mejores. Este índice es menos fiable para la identificación de estadios intermedios de fibrosis. Se ha validado su eficacia para pacientes coinfectados [80].

-Índice de Forns: utiliza la edad, la cifra de plaquetas y las concentraciones séricas de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol. Originalmente se diseñó para distinguir entre grados mínimos de fibrosis (F0-F1) y fibrosis significativa ($F \geq 2$) [196]. No es válido para los pacientes que estén tomando hipolipemiantes. Su uso ha sido validado para pacientes coinfectados [80].

-FibroTest-ActiTest/HCV FibroSure: son kits comerciales que incorporan GGT, bilirrubina, haptoglobina, apolipoproteína A1 y alfa2-macroglobulina, ajustados por edad y sexo. Pueden distinguir entre diversos estadios de la fibrosis y a tenor de los resultados publicados tienen mayor fiabilidad diagnóstica que los índices de Forns y APRI [197]. Se ha validado su uso en pacientes coinfectados con VIH [198].

-FIB-4: Es un índice desarrollado específicamente para evaluar la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC que incorpora la edad, la cifra de plaquetas y las concentraciones séricas de AST y ALT [199].

-SHASTA: utiliza ácido hialurónico, AST y albúmina, y discrimina bien entre fibrosis leve y avanzada [200].

-HGM-1: Es un índice desarrollado específicamente para identificar fibrosis significativa ($F \geq 2$) en pacientes coinfectados por VIH/VHC que incorpora la cifra de plaquetas, AST y glucosa. El VPP para confirmar $F \geq 2$ es del 93,3%, y el VPN para excluir $F \geq 2$ es del 54,5% [201].

-HGM-2: Es un índice desarrollado específicamente para identificar fibrosis avanzada ($F \geq 3$) en pacientes coinfectados por VIH/VHC que incorpora plaquetas, INR, fosfatasa alcalina y AST. El VPN para excluir $F \geq 3$ es del 92,3% y el VPP para confirmar $F \geq 3$ es del 64,3% [201].

-HGM-3: Es un índice desarrollado específicamente en pacientes coinfectados por VIH/VHC que incorpora la cifra de plaquetas y las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, factor de crecimiento hepático, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 y ácido hialurónico. Para la identificación de fibrosis avanzada ($\geq F3$) el HGM-3 es más exacto que los índices de Forns, APRI, FIB-4 o su propio predecesor, el HGM-2. Su principal inconveniente es la necesidad de determinar parámetros analíticos no disponibles en la práctica habitual [202].

En un metanálisis reciente se estudió la exactitud de varios de los métodos anteriormente mencionados para predecir la fibrosis en pacientes

coinfectados, determinando que tanto el APRI, como el Forns, el FibroTest y SHASTA presentaban una aceptable capacidad para detectar fibrosis significativa y cirrosis, aunque no tanto como para reemplazar la biopsia hepática [203].

1.4.4. Resumen: recomendaciones sobre la evaluación de la fibrosis.

En todos los pacientes coinfectados por VIH/VHC se debe estimar el estadio de fibrosis hepática por algún método validado pues aporta información pronóstica y ayuda a la toma de decisiones terapéuticas. Aunque la biopsia hepática sea el método de referencia o “gold standard” para evaluar la fibrosis hepática, los métodos incruentos proporcionan información suficiente sobre todo en los grados extremos de fibrosis. Por ello, no es imprescindible la biopsia hepática para indicar el tratamiento de la hepatitis por VHC, especialmente en los pacientes con altas probabilidades de respuesta al tratamiento [52].

1.5. Candidatos para tratamiento

A priori, todo paciente coinfectado por VIH/VHC debe ser considerado como candidato potencial para recibir tratamiento para la hepatitis C. Para tomar la decisión de iniciar tratamiento se deben tener en cuenta una serie de factores como el estadio de fibrosis hepática, el genotipo y la carga viral de VHC, el estado de la infección por VIH y la presencia de factores o comorbilidades que contraindiquen el tratamiento con interferón y ribavirina. Es importante señalar que por lo general los pacientes coinfectados tienen más barreras para acceder al tratamiento de la hepatitis C sobre todo por la presencia de problemas psicosociales y abuso de tóxicos [204-205]. Desde el año 2011 la aparición de nuevos fármacos de acción antiviral directa han provocado además en algunos casos un “compás de espera” por parte de facultativos y pacientes, ante la promesa cierta de nuevas pautas de tratamiento más eficaces y mejor toleradas.

Hasta el año 2015 en España, el interferón pegilado combinado con ribavirina ha sido la pauta de tratamiento que se podía ofrecer a los pacientes coinfectados, además de la triple terapia con un inhibidor de la proteasa del VHC (Telaprevir o Boceprevir, o Simeprevir desde agosto de 2014) en casos seleccionados. Ya en la primavera del 2015, el panorama del tratamiento de la hepatitis C ha sufrido – afortunadamente - una revolución con pocos precedentes comparables en la historia de la medicina, con múltiples fármacos y pautas posibles de tratamiento libres de interferón, y con excelentes tasas de respuesta virológica sostenida (>90%) en la mayoría de los escenarios de tratamiento.

1.5.1. Criterios de tratamiento dependientes de la enfermedad hepática.

El antecedente de descompensación hepática es una contraindicación para el tratamiento con interferón y ribavirina por el riesgo de nueva descompensación y de muerte por causa hepática [206]. Sin embargo, la cirrosis compensada no es una contraindicación para el tratamiento [207]. Una proporción elevada de pacientes coinfectados por VIH/VHC y transaminasas persistentemente normales tienen fibrosis significativa por lo que también deben ser considerados candidatos al tratamiento utilizando con ellos los mismos criterios que se aplican a los pacientes con transaminasas elevadas [208-210].

1.5.2. Criterios de tratamiento dependientes de la infección VIH.

Está contraindicado el tratamiento para la hepatitis C cuando exista alguna enfermedad oportunista en actividad. Además no se recomienda tratar a pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ < 200/mm³ por el aumento del riesgo de deterioro inmunológico y posible aparición de eventos definitorios de sida. Hay que señalar, sin embargo, que no se ha

demostrado que exista una relación directa entre la cifra de linfocitos T CD4+ y mayor probabilidad de RVS [211-213].

En cuanto a la carga viral del VIH, ésta no debe ser un factor decisivo a la hora de abordar el tratamiento de la hepatitis C, salvo que el paciente esté con TAR y presente fracaso virológico.

Un aspecto importante en los pacientes coinfectados durante el tratamiento de la hepatitis es la selección de los fármacos antirretrovirales dado que algunos, especialmente los análogos de nucleosido, pueden aumentar el riesgo de efectos adversos por solapamiento en sus toxicidades como anemia y/o neutropenia con AZT [214-215], toxicidad mitocondrial con ddI y d4T [216-217] y pancreatitis, acidosis láctica y descompensación de la cirrosis con ddI [206, 216-218].

1.5.3. Contraindicaciones del tratamiento de la hepatitis C crónica en los pacientes coinfectados.

Las contraindicaciones del tratamiento con PegIFN y RBV en el paciente coinfectado son básicamente las mismas que en el mono infectado [219], entre ellas merece la pena destacar:

- Síndrome depresivo no controlado o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave.

- Dependencia de alcohol o de otras sustancias de abuso. En estos casos se debe ofrecer al paciente la entrada en programas de tratamiento sustitutivo o de apoyo, y valorar nuevamente la posibilidad de tratamiento tras la deshabituación. El tratamiento sustitutivo con metadona no contraindica el tratamiento de la hepatitis C.

- Enfermedad de etiología autoinmune que pueda exacerbarse con la administración de IFN. La presencia de autoanticuerpos a títulos bajos sin

presencia de enfermedad no contraindica el tratamiento, aunque se aconseja en estos casos realizar un control clínico más estrecho.

-Trasplante renal, cardíaco o pulmonar.

-Hipertiroidismo no tratado.

-Embarazo, lactancia, o incapacidad de cumplir con una contracepción adecuada (tanto para hombres como para mujeres).

-Cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B y C).

-Comorbilidades graves o mal controladas (insuficiencia cardíaca, HTA, cardiopatía isquémica, EPOC).

-Hipersensibilidad conocida a RBV o IFN.

1.6. Pautas terapéuticas

1.6.1. Historia del tratamiento de la hepatitis C

En 1991 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el IFN- α 2b para el tratamiento de la hepatitis C y en 1996 se aprobó el IFN- α 2a. Posteriormente, en 1997, se aprobó el IFN de consenso para esta misma indicación. El protocolo de administración estándar era de 3 millones de UI de IFN 3 veces a la semana durante 4 semanas. Con IFN en monoterapia, la frecuencia de RVS era aproximadamente del 9% para el genotipo 1 y del 30% para los genotipos 2 y 3 [220-222].

En 1998 la FDA aprobó la RBV para el tratamiento de la hepatitis C. Este fármaco, análogo de nucleósido de amplio espectro antiviral, se había desarrollado inicialmente para el tratamiento de otras infecciones víricas incluida la infección por el VIH. En diversos estudios se descubrió que el tratamiento con RBV se asociaba con una disminución de las concentraciones de ALT en pacientes con infección por el VHC. Por este motivo, se llevaron a cabo ensayos clínicos de tratamiento de la hepatitis C

la combinación de IFN y RBV, observándose que el tratamiento combinado resultaba sinérgico y lograba mejores resultados que el IFN en monoterapia [223-224].

Un avance muy importante en el tratamiento de la hepatitis C fue la pegilación de la molécula de IFN pues hizo más simple la posología (una inyección a la semana en vez de cada 3 días) y mejoró mucho la farmacocinética y la eficacia del fármaco. El PegIFN- α 2b se aprobó en 2001 y el PegIFN- α 2a en 2002 [222, 225-226].

En 2012 se autorizaron por la Agencia Española del Medicamento Productos Sanitarios dos inhibidores de la proteasa del VHC: boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL), indicados en combinación con RBV y PegIFN en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previo o que fracasaron con el mismo[227-228], con tasas de RVS del 66-75% en pacientes naïve[229-230] y hasta del 83% en pacientes previamente tratados, dependiendo del tipo de fracaso previo[231-232], con resultados favorables incluso en la coinfección VIH/VHC [233] [234]. Posteriormente, se ha producido una verdadera explosión de nuevos antivirales de acción directa[235], siendo además algunos de ellos pangenotípicos:

-Nuevos inhibidores de la proteasa del VHC: simeprevir, ATB450/ritonavir, asunaprevir y MK-5172.

-Inhibidores de la proteína NS5A: daclatasvir, lepidasvir, ombitasvir y MK-8742.

-Inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NS5B, como sosfosbuvir.

-Inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B: dasabuvir, beclabuvir.

Las diversas pautas propuestas para su uso en base a los ensayos clínicos se han incluido en las guías de práctica clínica de la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases, logrando unas tasas de RVS del 80-100% incluso en pacientes coinfectados[235-236]. En febrero de 2015, se publica en España la Guía Clínica por GESIDA sobre el Manejo de las Hepatitis Virales en pacientes Infeccionados por el VIH[237] y poco más tarde, el Plan Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud[238], incluyendo ambos el uso de los nuevos fármacos antivirales de acción directa en todos los pacientes con infección por el VHC a partir de un estadio de fibrosis F2, y en casos seleccionados de F0-F1.

Por otro lado, es posible que en los países con recursos limitados tengan que seguir utilizando pautas de tratamiento basadas en PegIFN y RBV.

1.6.2. Pautas de tratamiento basados en PegIFN+RBV.

1.6.2.1. Ensayos clínicos clásicos.

En la primera década del siglo XX e incluso en los primeros años de la segunda, el tratamiento estándar de la hepatitis C en pacientes coinfectados ha sido la combinación de un PegIFN con RBV ajustada al peso. Los ensayos clínicos de referencia en este grupo de población son fundamentalmente cuatro:

-APRICOT: en este estudio multinacional se incluyeron en total 868 pacientes coinfectados que no habían recibido con anterioridad tratamiento para la hepatitis C. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a tres brazos de tratamiento:

- PegIFN- α 2a 180 μ g/semana + 800 mg RBV/día (289 pacientes – 60% con genotipo 1)
- PegIFN- α 2a 180 μ g/semana + placebo
- IFN- α 2a 3 millones de UI 3 veces por semana + RBV

Todos los pacientes se trataron durante 48 semanas y fueron seguidos otras 24 semanas. La variable primaria de evaluación fue la RVS que se alcanzó en el 40% de pacientes tratados con PegIFN- α 2a+RBV, el 20% de los tratados con PegIFN- α 2b en monoterapia y el 12% de los tratados con IFN- α 2a convencional + RBV. En los pacientes infectados por genotipo 1, la RVS fue del 29% en la rama de PegIFN- α 2a + RBV, del 14% en la rama PegIFN- α 2a en monoterapia, y del 7% en la rama del IFN- α 2a convencional + RBV. En los pacientes infectados por genotipos 2-3 la frecuencia de RVS para los diferentes grupos de tratamiento fueron 62%, 36% y 20% respectivamente [207].

-ACTG 5071: en este estudio llevado a cabo en los EEUU se comparó PegIFN- α 2a + RBV (N=66) frente a IFN- α 2a convencional + RBV (N=67). El tratamiento con PegIFN- α 2b se asoció con una frecuencia de RVS significativamente superior que el tratamiento con IFN- α 2a convencional (27% vs 12%, $p=0,003$). En el grupo de PegIFN- α 2b + RBV solo el 14% (7 de 51) de los infectados por genotipo 1 lograron RVS frente al 73% (11 de 15) de los infectados por otros genotipos ($P<0,001$) [239].

-RIBAVIC: en este estudio multicéntrico realizado en Francia se incluyeron 412 pacientes coinfectados que fueron asignados de manera aleatoria a 2 ramas de tratamiento: PegIFN- α 2b (1,5 μ g/kg/semana) + 800 mg/día de RBV o bien IFN- α 2b (3MUI/3 veces por semana) + 800 mg de RBV, durante 48 semanas. La RVS, considerando todos los genotipos, fue del 27% en el primer grupo y del 20% ($p=0,047$) en el segundo. Para los genotipos 1 ó 4 la RVS fue del 17% frente al 6%, respectivamente ($p=0,006$). Para los genotipos 2 y 3 la RVS fue similar para ambos grupos (44% y 43%) [240].

-En el estudio de Laguno, se incluyeron 95 pacientes (63% infectados por VHC genotipo 1 ó 4) de los cuales 43 recibieron IFN convencional (3 MUI/3 veces por semana) y 52 PegIFN- α 2b (100-150 μ g/semana). En ambos grupos, se administró RBV ajustada al peso (800 mg en <60 kg, 1000 mg en 60-75 kg, y 1200 mg en los pacientes >75 kg). La frecuencia de

RVS considerando todos los genotipos fue 21% en la rama de IFN convencional y 44% en la rama de IFN pegilado ($p=0,017$). Para los genotipos 1-4 la RVS fue 7% y 38%, respectivamente ($p=0,007$); y para los genotipos 2-3 fue 47% y 53%, respectivamente ($p=0,73$) [241].

1.6.2.2. Dosis de fármacos y duración del tratamiento.

La dosis del PegIFN depende del tipo utilizado. Así, la dosis de PegIFN $\alpha 2a$ es fija, de 180 μg /semana. En cambio, la dosis de PegIFN $\alpha 2b$ se ajusta por peso, a razón de 1,5 mg/kg/semana.

En cuanto a la dosis de RBV, en los ensayos iniciales la dosis utilizada era relativamente baja, de 800 mg/día. Sin embargo, los resultados de diferentes estudios mostraron que, en los pacientes coinfectados, se podía aumentar la frecuencia de RVS con dosis más altas de RBV [241-242]. Las dosis de RBV que se recomiendan actualmente son de 1000 mg/día para pacientes que pesen menos de 75 kg, y de 1200 mg/día para los que pesen más de 75 kg.

En el coinfectado, la duración del tratamiento debe ser de 48 semanas, independientemente del genotipo [219]. Se podría considerar prolongar el tratamiento hasta 72 semanas en algunos los pacientes con respuesta virológica precoz (RVP) y PCR del VHC negativa en la semana 24 [243-244]. También, se podría considerar acortarlo hasta 24 semanas en algunos pacientes con genotipos 2 y 3 y respuesta viral rápida (RVR) [245-247].

1.7. Factores pronósticos de eficacia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

1.7.1. Factores basales.

1.7.1.1. Factores relacionados con el virus C.

-El genotipo del VHC y la carga viral del mismo son los principales factores predictores de RVS antes de iniciar el tratamiento. En pacientes mono infectados tratados con PegIFN y RBV la RVS en genotipos 1-4 es del 41-52% y en genotipos 2-3 del 76-84% [225-226, 248-249]. En los coinfectados con el VIH la RVS en genotipo 1 es del 17-39% y en genotipo 3 del 44-73%. La carga viral baja de VHC (<400.000 a 800.000 UI/ml, según distintos estudios) se asocia con mayor probabilidad de RVS tanto en pacientes mono infectados como en coinfectados [250]. En los pacientes coinfectados, considerando todos los genotipos, la RVS es del 25-33% en aquellos con carga viral elevada y del 34-61% en aquellos con carga viral baja; los peores resultados se obtienen en pacientes infectados por el VHC genotipo 1 y carga viral elevada con frecuencias de RVS del 10-18% [207, 239-242, 250].

- El grado de complejidad de las cuasiespecies del VHC también puede influir en la respuesta al tratamiento tanto en pacientes mono infectados [251] como en coinfectados [252-254]. Además, el número de mutaciones en determinadas regiones del genoma del VHC - por ejemplo, las presentes en la región NS5A - pueden influir en la respuesta al tratamiento [255-256].

1.7.1.2. Factores relacionados con la hepatopatía

-Grado de fibrosis: la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis hepática se relaciona con una menor respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes mono infectados [226, 248-249]. La mayoría de los estudios en coinfectados no han mostrado que el estadio de fibrosis influya de forma significativa en la RVS [207, 239, 250, 257]. En algunos estudios se ha

observado menor probabilidad de RVS en presencia de cirrosis establecida [212, 258], pero otros no lo han confirmado [259-260].

-Esteatosis hepática y resistencia a la insulina: en pacientes monoinfectados tanto la ausencia de esteatosis hepática [261-262] como la ausencia de resistencia a la insulina [263-266] se asocian con mayor probabilidad de RVS tras el tratamiento con PegIFN y RBV. Además, en un estudio reciente se ha observado que la administración de una fármaco que aumenta la sensibilidad a la insulina (Pioglitazona) mejora la RVS en pacientes que presentan basalmente un índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) elevado [267]. En coinfectados, varios estudios pero no todos [268] han encontrado que la resistencia a la insulina influye de forma negativa sobre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. Así, en un subestudio del ensayo clínico RIBAVIC mencionado con anterioridad, se observó que la presencia de un HOMA-IR > 2,5 en el momento basal tenía un efecto negativo sobre la RVS con un OR de 0,49 (IC95% 0,26-0,92, $p=0,05$) [269]. En otro estudio español la ausencia de resistencia a la insulina en el momento basal se asociaba con un incremento significativo de la RVS con un OR de 3,3 (IC95% 1,36-8,26, $p=0,008$) [270]. En los coinfectados la esteatosis hepática se asocia con mayor progresión de la fibrosis pero no existen pruebas de que comprometa la respuesta al tratamiento de la hepatitis C [85].

1.7.1.3. Factores dependientes del paciente

-Raza: En varios ensayos clínicos de tratamiento de hepatitis C llevados a cabo en EEUU se ha comprobado que los afroamericanos responden peor al tratamiento que otros grupos de población. Este fenómeno se observa sobre todo para las infecciones por genotipos 1-4 en las que la frecuencia de RVS al tratamiento con PegIFN+RBV varía entre el 19-28% en los afroamericanos frente al 39-52% del resto de grupos étnicos [271-274]. Otro grupo de población en los que se observa menor respuesta al tratamiento de la hepatitis C, en comparación con los caucásicos, son los denominados “hispanos” en los EEUU [274-276]. Los pacientes de origen

asiático, sin embargo, responden mejor al tratamiento que otros grupos étnicos. Así, en un estudio con 661 pacientes tratados con PegIFN+RBV consiguieron RVS el 61% de los asiáticos, el 39% de los caucásicos, el 23% de los hispanos y el 14% de los afroamericanos; diferencias que se mantuvieron al ajustar por el genotipo y otros factores predictores de respuesta [274]. En otro estudio de similares características se demostró, mediante regresión logística multivariante, que la raza asiática era una variable predictora independiente de RVS con un OR de 2,22 (IC95% 1,11-4,46) [277]. No se conoce el mecanismo por el que la raza influye en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C, aunque se considera que deben actuar mecanismos y vías inmunogenéticas (ver más adelante).

-Sexo: El sexo femenino fue identificado como una variable predictora de RVS en un ensayo clínico de tratamiento con IFN estándar y RBV [248]. Posteriormente en algún estudio también se ha observado mejor respuesta al tratamiento de la hepatitis en mujeres [212], mientras que en otros la respuesta fue mejor en los hombres [259]. Sin embargo, la mayoría de los estudios, especialmente con PegIFN+RBV tanto en pacientes monoinfectados por VHC como en coinfectados por VIH/VHC, no han confirmado que el sexo influya de manera independiente en la respuesta al tratamiento [257-258, 278-279].

-Edad: en la mayoría de ensayos clínicos de tratamiento de la hepatitis C se ha observado que los pacientes menores de 40-45 años responden mejor al tratamiento que los mayores de esa edad [225-226, 248, 259].

-Peso corporal: como ya se ha mencionado, la obesidad es un factor que acelera la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C. Además, el índice de masa corporal elevado ($>25 \text{ kg/m}^2$) es un factor que se asocia con menor probabilidad de RVS [225-226, 243, 280].

-Ingesta de alcohol: en general, no hay mucha información sobre el efecto del alcohol en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C, pero los datos disponibles sugieren que el consumo elevado de alcohol se asocia con mayor probabilidad de abandono del tratamiento lo que en última

instancia se asocia con menor frecuencia de RVS según un análisis por intención de tratamiento. Sin embargo, si los pacientes no abandonan el tratamiento de la hepatitis C, el consumo de alcohol no parece que comprometa la eficacia del tratamiento [281].

-Lípidos plasmáticos: a pesar de que un perfil metabólico desfavorable (obesidad, resistencia a la insulina) se relaciona con una peor respuesta al tratamiento de la hepatitis C, en un estudio reciente se observó la presencia de un colesterol-LDL > 100 mg/ml como factor predictor independiente de RVS [282]. En dicho estudio, para el genotipo 1 la RVS fue del 31% en los pacientes con LDL > 100 mg/ml y del 17% en los pacientes con LDL ≤ 100 mg/ml. En genotipos 2-3, las RVS fueron de 73% y 58% respectivamente, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Resultados similares se han observado en otro estudio [283], en el que la hipocolesterolemia es un predictor negativo de RVS. En estudios *in vitro* se ha observado que el colesterol LDL puede inhibir de forma competitiva la unión del VHC al receptor de LDL, que actúa como receptor celular del VHC [284-285].

-Diversidad genética: las diferencias interindividuales en la respuesta al tratamiento no siempre se explican por los factores ya expuestos. Se han realizado múltiples estudios investigando determinados patrones genéticos y se han podido identificar una serie de factores que influyen en la respuesta al tratamiento:

- En general, los pacientes no respondedores suelen tener una expresión elevada de genes estimulados por interferón en su tejido hepático [286].

- También se ha encontrado que influyen en la respuesta al tratamiento los polimorfismos del gen HFE como C282Y y H63D (mutaciones relacionadas con la hemocromatosis) aunque el mecanismo no queda claro [287].

- Los polimorfismos del gen que codifica la IL28B (o interferón lambda tipo III) se relacionan tanto con la curación espontánea de la hepatitis C

[288] como con la respuesta al tratamiento (independiente del genotipo y de la concentración de ARN-VHC) tanto en pacientes mono infectados por el VHC [289-292] como en coinfectados por VIH/VHC [293-294]. El mecanismo subyacente parece que está relacionado con el colesterol LDL y la expresión del IFN- λ . Así, los pacientes con polimorfismo homocigoto C/C son los individuos más propensos a responder al tratamiento y los homocigotos T/T y los heterocigotos C/T son menos sensibles al tratamiento [295].

· Finalmente, los niveles elevados de la proteína 10 inducible por IFN- γ se relacionan con fibrosis más avanzada, una viremia del VHC más elevada y transaminasas más altas, además de una peor respuesta al tratamiento [296-298].

1.7.1.4. Factores relacionados con la infección por el VIH

Como ya se ha comentado de forma extensa, los pacientes coinfectados por el VIH responden peor al tratamiento de la hepatitis C que los pacientes mono infectados por el VHC. En un estudio reciente se ha observado que el haber padecido una enfermedad definitoria de sida se asocia de manera independiente con una peor respuesta al tratamiento [250]. Sin embargo, parece que las cifras bajas de linfocitos T CD4+ al inicio del tratamiento no influyen negativamente en la respuesta al mismo [212-213]. En cuanto a la carga viral del VIH, hasta ahora en los estudios publicados no se ha observado que la indetectabilidad de la CV del VIH sea un factor que influya en la RVS [207, 239-241, 258].

1.7.1.5. Influencia del tratamiento antirretroviral en la respuesta al tratamiento

Hay varios fármacos antirretrovirales cuyo uso no se recomienda durante el tratamiento de la hepatitis C por el riesgo de aparición de efectos adversos con más frecuencia lo que en última instancia puede comprometer la eficacia del tratamiento (véase más arriba). Dejando aparte este aspecto, las pruebas disponibles sobre la influencia de los

fármacos antirretrovirales en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C son bastante contradictorias.

En los estudios clásicos que validaron el tratamiento de la hepatitis C con PegIFN + RBV en los pacientes coinfectados (APRICOT, ACTG y estudio Barcelona) [207, 239, 241], los fármacos antirretrovirales no influyeron en la respuesta al tratamiento. Tan solo en el estudio RIBAVIC se observó que el uso de IPs se asociaba con una menor tasa de RVS [240].

En un estudio publicado por Pineda et al. con 310 pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con PegIFN+RBV, 258 de los cuales recibían TARGA de forma concomitante, se investigó la influencia de los fármacos antirretrovirales en la respuesta al tratamiento [299]. Estos autores observaron que la ausencia de TARGA se asociaba con mejor respuesta al tratamiento. No encontraron que el tercer fármaco de la pauta terapéutica (NVP, EFV o un IP) influyera en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, cuando analizaron las parejas de análogos de nucleósidos observaron que la combinación de TDF/d4T con 3TC se asociaba con mayor frecuencia de RVS que otras parejas de análogos. El estudio adolece de una serie de limitaciones (como su carácter retrospectivo y el número reducido de pacientes con cada fármaco) que obliga a interpretar estos resultados con precaución.

En otro estudio no se han encontrado diferencias en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con y sin TARGA pero con una tendencia (no significativa) a peor respuesta entre los pacientes que recibían una pauta de TARGA con análogos de nucleósidos frente a los que recibían una pauta sin análogos de nucleósidos [300].

Finalmente, se han publicado varios estudios sobre el posible efecto del ABC en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C cuyos resultados resultan contradictorios [257, 301-304].

1.7.2. Factores relacionados con el tratamiento de la hepatitis C.

1.7.2.1. Adherencia y fármacos.

El cumplimiento terapéutico es esencial para el logro de RVS y en muchos ensayos clínicos suele categorizarse la respuesta según la regla del 80/80/80 pues los pacientes que toman más del 80% de las dosis de PegIFN y de RBV durante al menos el 80% del tiempo planificado de tratamiento responden mejor al tratamiento que aquellos que no cumplen este objetivo [305].

Para que el tratamiento de la hepatitis C tenga éxito es importante que la dosis de RBV sea adecuada ya que el ajuste de dosis del fármaco se asocia con mejor respuesta que cuando se utilizan dosis fijas de RBV [249]. Es posible que en varios ensayos clínicos en coinfectados los insuficientes resultados del tratamiento se deban, al menos en parte, al uso de una dosis fija de RBV de 800 mg/día [207, 240] mientras que en otros, los mejores resultados puede que se deban al empleo de RBV ajustada al peso [241-242]. Se recomienda una dosis de RBV de 1000 mg/día para los pacientes que pesen <75 kg, de 1200 mg/día para los que pesen entre 75 y 104 kg [219] y de 1400 mg/día para los que pesan más de 105 kg [249].

La dosis del PegIFN depende del tipo que se utilice. El PegIFN- α 2a se administra a una dosis fija de 180 μ g/semana, mientras que la dosis del PegIFN- α 2b es de 1,5 μ g/kg/semana. El PegIFN- α 2b (con un peso molecular de 12 kDa) tiene un volumen de distribución mayor y un aclaramiento renal más efectivo que el PegIFN- α 2a (con un peso molecular de 40 kDa). Hasta hace poco, se desconocía si estas diferencias tenían algún efecto en la respuesta al tratamiento. En el estudio IDEAL en el que se incluyeron 3070 pacientes infectados por VHC genotipo 1 sin tratamiento previo se aleatorizó a los pacientes a tres brazos de tratamiento: peg-IFN- α 2b 1,5 μ g/kg/semana, peg-IFN- α 2b 1,0 μ g/kg/semana y peg-IFN- α 2a 180 μ g/semana los tres brazos con RBV

ajustada por peso según la ficha técnica (800-1400 mg/d según peso para los tratados con peg-IFN- α 2b y 1000-1200 mg/d para los tratados con peg-IFN- α 2a). La frecuencia de RVS fue similar entre los tres grupos de tratamiento (peg-IFN- α 2b 1,5 μ g/kg/semana, 40%; peg-IFN- α 2b 1,0 μ g/kg/semana, 38%; y peg-IFN- α 2a 41%) [306]. Hay que mencionar, sin embargo, que en dos ensayos clínicos llevados a cabo en Italia con un número mucho menor pequeño de pacientes mono infectados por VHC se han observado resultados algo mejores con PegIFN- α 2a y RBV que con PegIFN- α 2b y RBV [307-308].

Los dos interferones pegilados también han sido comparados entre sí en pacientes coinfectados por VIH/VHC. En el ensayo clínico de Laguno et al. con 182 pacientes, se logró RVS en el 42% y el 46% de los pacientes tratados con PegIFN- α 2b y PegIFN- α 2a, respectivamente, diferencias que no resultaron estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias entre los dos interferones pegilados cuando se llevaron a cabo comparaciones estratificando a los pacientes según genotipo (1-4 y 2-3) [259]. En un estudio de la Cohorte de GESIDA de Pacientes Coinfectados por VIH/VHC donde se comparó la respuesta al tratamiento en un grupo de 537 pacientes tratados con alguna de las formulaciones de interferón pegilado y RBV, la RVS del 31% con el PegIFN- α 2a y del 33% con el PegIFN- α 2b [250].

Por todo lo anterior se puede concluir que no existen diferencias, en eficacia ni seguridad, entre los dos tipos de interferones pegilados.

1.7.2.2. Cinética viral.

La monitorización del ARN-VHC a lo largo del tratamiento es importante para tomar decisiones terapéuticas. Además de la determinación basal, debe cuantificarse el ARN-VHC en las semanas 4, 12, 24 y 48 (fin del tratamiento), así como 24 semanas después de haber suspendido el tratamiento.

La indetectabilidad de la carga viral en la semana 4 de tratamiento se denomina respuesta virológica rápida (RVR) y tiene un alto valor predictivo de respuesta terapéutica pues entre un 82-94% de los pacientes que logran RVR acabarán teniendo RVS [242, 309-311].

En la semana 12, la respuesta viral puede clasificarse como respuesta virológica precoz completa (RVPc) (ARN-VHC indetectable) o parcial (RVPp) (disminución de 2 logaritmos respecto de la viremia basal). Cuando no se logra ningún tipo de RVP se debe suspender el tratamiento pues el VPN de respuesta al tratamiento es 98-100% [207, 239-241]. El tratamiento también debe suspenderse si no se logra ARN-VHC indetectable en la semana 24.

2. Justificación

Un aspecto de gran trascendencia del manejo de la coinfección por VIH/VHC ha sido la selección de los fármacos antirretrovirales durante el tratamiento de la hepatitis C, pues las potenciales interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas entre los fármacos utilizados para el tratamiento de ambas infecciones podrían comprometer la eficacia y la seguridad del tratamiento del VIH y/o del VHC.

Desde el punto de vista de la seguridad, hay que tener en cuenta los potenciales efectos adversos de algunos antirretrovirales que se solapan con los del interferón y/o ribavirina como por ejemplo la anemia y neutropenia del AZT[214-215], la toxicidad mitocondrial del ddI y del d4T[216-217, 312]; y la pancreatitis aguda, acidosis láctica y descompensación hepática en cirróticos favorecidas por el ddI[216-217].

Desde el punto de vista de la eficacia, hay tener en cuenta posibles interacciones farmacodinámicas que puedan comprometer la eficacia del tratamiento con interferón y ribavirina. Merece la pena resaltar en este sentido que algunos grupos han descrito una menor eficacia terapéutica del interferón y ribavirina en pacientes coinfectados cuando el abacavir formaba parte del régimen antirretroviral[257, 301, 304], lo que no ha sido confirmado por otros autores[302-303, 313].

3. Hipótesis.

La respuesta virológica al tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por el VIH no varía por el efecto del tratamiento antirretroviral acompañante.

4. Objetivos.

El objetivo de esta tesis es investigar el efecto del tratamiento antirretroviral en general y del abacavir en particular en la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

5. Material y Métodos

5.1. Diseño y selección de pacientes.

Los pacientes del estudio se seleccionaron de dos cohortes de pacientes coinfectados por el VHC y el VIH del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): GESIDA 3603 y GESIDA 5006.

GESIDA 3603 es una cohorte ambispectiva de pacientes coinfectados que iniciaron tratamiento con PegIFN y RBV entre enero de 2003 y junio de 2007 en 20 instituciones sanitarias españolas. El objetivo principal de esta cohorte fue la evaluación de los efectos a largo plazo de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados. GESIDA 5006 fue un estudio retrospectivo de pacientes coinfectados que recibieron tratamiento para la hepatitis C entre enero de 2003 y junio de 2005 en 36 instituciones sanitarias españolas. El objetivo principal de esta segunda cohorte fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con PegIFN y RBV en coinfectados comparando aquellos pacientes que recibieron TDF como parte integrante de la pareja de ITIAN con aquellos que no recibieron TDF. (Véase el Anexo 1 con los centros participsntes).

El tratamiento para la hepatitis C fue suministrado por la farmacia hospitalaria de cada centro. La decisión de iniciar el tratamiento en los pacientes coinfectados la tomó el facultativo responsable del paciente, de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales y nacionales vigentes. Los criterios de inclusión para recibir el tratamiento fueron: ausencia de descompensación clínica de la enfermedad hepática, cifra de linfocitos T CD4+ >200/mm³, régimen antirretroviral estable (o no necesidad de antirretrovirales) y ausencia de infecciones oportunistas y de consumo de drogas en el momento de la valoración. Se aconsejó a todos los pacientes evitar el consumo de alcohol. Las reglas de parada del tratamiento de la hepatitis C fueron: ARN-VHC detectable en la semana 24 de tratamiento y (de 2003 en adelante) descenso inferior a 2 Log en la concentración de ARN-VHC (con respecto a la basal) en la semana 12 de tratamiento.

5.2. Variables recogidas.

Todos los datos se introdujeron por personal entrenado en una base de datos común a través de una aplicación telemática que cumplía con los criterios vigentes de confidencialidad de datos. En esta base de datos se introducían todos los datos demográficos, clínicos, virológicos y de laboratorio.

Los datos recogidos de cada paciente fueron los siguientes:

- Edad, sexo, talla y altura al inicio del tratamiento.
- Grupo de riesgo para el VIH, enfermedades definitorias de sida previas, cifra de linfocitos T CD4+ basal y nadir, y CV-VIH basal.
- TARGA: régimen, fecha de inicio, cambios de tratamiento durante el tratamiento anti-VHC.
- Datos sobre el VHC: genotipo, ARN-VHC, año estimado de infección (el primer año de uso de jeringuillas compartidas en los ADVP, desconocido en caso de transmisión sexual).
- Las biopsias hepáticas fueron examinadas por patólogos expertos quienes clasificaron el estadio de fibrosis según la escala METAVIR: Fo (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal, F2 (fibrosis periportal, pocos septos), F3 (septos fibrosos con distorsión estructural), y F4 (cirrosis).

5.3. Definiciones.

La respuesta viral sostenida se definió como una carga viral indetectable de VHC a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento. Los pacientes que no alcanzaron RVS se consideraron como no respondedores (no-RVS), independientemente de que no hubieran logrado tener ARN-VHC indetectable durante el tratamiento o de que sí lo hubieran logrado y hubieran tenido un rebrote posterior. La seguridad del tratamiento se evaluó de acuerdo a los estudios analíticos y las valoraciones clínicas (habitualmente con carácter mensual al menos durante las primeras 24

semanas de tratamiento y posteriormente – hasta la semana 48 – mensual o cada 12 semanas).

5.4. Análisis estadístico.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron usando el test de Mann-Whitney o la prueba T de Student para las variables continuas, y el test de la Chi cuadrada o el test exacto de Fisher para las variables categóricas.

Se utilizaron modelos de regresión logística para la identificación de variables asociadas con el logro de RVS y también para el estudio de posibles asociaciones entre la respuesta al tratamiento y los fármacos antirretrovirales utilizados durante el tratamiento de la hepatitis C. Los modelos multivariantes para explorar el efecto de los antirretrovirales sobre la RVS incluyeron ajuste por aquellas variables asociadas con RVS por análisis univariante y también por la dosis de RBV en mg/kg. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. Todas las pruebas se realizaron de doble cola, considerándose significativos valores de P menores de 0,05.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS INC, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

5.5. Aspectos éticos.

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité de Ética de los centros participantes para el análisis de datos clínicos anonimizados con fines científicos sin necesidad de obtención del consentimiento informado.

Se siguió de forma estricta lo establecido por la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal en el tratamiento de los datos de los pacientes con la más rigurosa confidencialidad sin identificarlos de forma personalizada en ningún informe final ni en la publicación de los resultados.

6. Resultados

6.1. Características epidemiológicas, virológicas y de la infección por el VIH de la muestra.

En la base de datos de la cohorte GESIDA 3603 había 1225 pacientes y en la base de datos de la cohorte GESIDA 5006 había 476 pacientes. Se identificaron 255 pacientes que estaban incluidas en ambas cohortes. Tras la exclusión de los duplicados, se fusionaron ambas bases de datos y se obtuvo la base de datos definitiva de esta tesis que estuvo integrada por 1701 pacientes coinfectados.

Características demográficas y de la infección por el VIH

Las características demográficas y de la infección por VIH se detallan en la **tabla 3**. Aproximadamente el 75% de los pacientes eran varones y el consumo de drogas por vía parenteral fue el mecanismo predominante de transmisión de la infección. Aproximadamente un cuarto de los pacientes había presentado con anterioridad un evento definitorio de sida, la mediana de linfocitos T CD4+ era de 514,5/mm³ y tres cuartas partes tenían carga viral de VIH indetectable.

Características de la infección por el VHC

En la **tabla 4**, se detallan variables relacionadas con la infección por VHC. Se pudo estimar la duración de la infección por el VHC en la mitad de los pacientes, siendo la mediana de años de duración de la infección por el VHC de 18 años. Más de dos tercios de los pacientes estaban infectados por genotipos del VHC 1 o 4 (desfavorables para el tratamiento) y la mayoría tenían concentraciones elevadas de ARN-VHC (> 500000 UI/ml). Se había practicado biopsia hepática en más de dos tercios de los pacientes y el 38% tenían fibrosis avanzada (F3-F4).

Tabla 3. Características basales y de la infección por el VIH.

Característica	N= 1701
Sexo - n (%)	
Hombre	1264 (74,6)
Mujer	430 (25,4)
Edad inicio tratamiento hepatitis C	40,5 (37; 43,7)
Talla en cm antes del tratamiento	170 (165; 175)
Peso en kg antes del tratamiento	67 (60; 75)
Mecanismo de transmisión - n (%)	
Heterosexual	168 (9,9)
Homosexual	36 (2,1)
ADVP	1382 (81,8)
Hemoderivados	56 (3,3)
Desconocido	38 (2,2)
Otro	9 (0,5)
Categoría clínica CDC - n (%)	
A	786 (48,5)
B	454 (28)
C	381 (23,5)
Desconocido	80 (4,7)
Nadir de linfocitos T CD4+ - mediana (RIQ), células/mm3	204 (110; 308)
Cifra basal de linfocitos T CD4+ - mediana (RIQ), células/mm3	514,5 (390; 720)
% de linfocitos T CD4+ basal - mediana (RIQ)	26 (20; 32)
Carga viral basal del VIH indetectable – n (%)	1219 (73,9)
Tratamiento con metadona n (%)	190 (12,5)

Tabla 4. Características de la infección por el VHC y de la hepatopatía.

Característica	N= 1701
Conoce año infección - n (%)	876 (51,6)
Años de infección - mediana (RIQ),	18 (12; 22)
Genotipo VHC - n (%)	
1	847 (50,4)
2	39 (2,3)
3	545 (32,5)
4	223 (13,3)
Desconocido	47 (2,8)
ARN-VHC Estudio cuantitativo - n (%)	1599 (94)
Técnica Cuantificación ARN-VHC - n (%)	
Amplificador Monitor de Roche	1403 (87,7)
Cobas Taq Man HVC Test	172 (10,8)
Desconocido	24 (1,5)
Límite superior de cuantificación - n (%)	
500000 UI/ml	181/290 (62,4)
700000 UI/ml	64/126 (50,8)
750000 UI/ml	13/39 (33,3)
850000 UI/ml	583/1065 (54,7)
Categorización del ARN-VHC - n (%)	
< 500000 UI/ml	475 (27,9)
≥ 500000 UI/ml	1117 (65,7)
Desconocido	109 (6,4)
Biopsia hepática - n (%)	1156 (68,1)
Grado de actividad - n (%)	
0	71 (4,2)
1	269 (15,8)
2	497 (29,2)
3	255 (15)
Desconocido	609 (35,8)
Estadio de fibrosis - n (%)	
0	102 (6)
1	294 (17,3)
2	344 (20,2)
3	314 (18,5)
4	144 (8,5)
Desconocido	503 (29,6)
Categorización de la fibrosis - n (%)	
No avanzada (F0-F1-F2)	740 (43,5)
Avanzada (F3-F4)	458 (26,9)
Desconocida	503 (29,6)
Ingesta de >50 g de alcohol - n (%)	
Nunca	811 (46,7)
Previo	590 (34,7)
Actual	75 (4,4)
Desconocido	225 (13,2)

Tratamiento del VHC y del VIH.

En la **tabla 5** se muestran los detalles del tratamiento del VHC. Aproximadamente el 60% de los pacientes fueron tratados con PegIFN- α 2a y el 40% con PegIFN- α 2b. La dosis mediana diaria de RBV fue de 14 mg/kg de peso.

Tabla 5. Tratamiento de la hepatitis C.

Tratamiento	N= 1701
Tipo de IFN - n (%)	
Pegilado α 2b	699 (41,1)
Pegilado α 2a	1002 (58,9)
Dosis ribavirina mg/día - n (%)	
400	15 (0,9)
600	30 (1,8)
800	624 (36,7)
1000	757 (44,5)
1200	265 (15,6)
Otras	1 (0,1)
Desconocida	9 (0,5)
Dosis ribavirina/peso kg - mediana (RIQ)	14 (12,7; 15,4)
Percentil 10	11,1
Percentil 20	12,3
Percentil 30	12,9
Percentil 40	13,4
Percentil 50	14
Percentil 60	14,5
Percentil 70	15,2
Percentil 80	15,9
Percentil 90	17

La mayoría de los pacientes recibieron TAR de forma simultánea con el tratamiento de la hepatitis C, siendo la pauta más usual la combinación de 2 ITIAN con 1 ITINN (40%) seguido de 2 ITIAN con 1 IP (**Tabla 6a**). En la **tabla 6b** se detallan los fármacos antirretrovirales utilizados durante el

tratamiento de la hepatitis C. El ITIAN más frecuentemente usado fue lamivudina, seguido de tenofovir, zidovudina, estavudina y abacavir. De los ITINN efavirenz fue el fármaco más utilizado. De los IP el más utilizado fue lopinavir/ritonavir.

Tabla 6a. Pautas de TAR al inicio del tratamiento de la hepatitis C

Tratamiento antirretroviral - n (%)	N= 1701
No Tratado	199 (11,7)
2 ITIAN + 1 ITINN	690 (40,6)
2 ITIAN + 1 IP	461 (27,1)
3-4 ITIAN	190 (11,2)
1-2 ITIAN	19 (1,1)
Otras combinaciones	135 (7,9)
Combinación desconocida	7 (0,41)

Tabla 6b. Fármacos utilizados en el momento del inicio del tratamiento de la hepatitis C.

Fármaco	N= 1701
Análogos de nucleósido o nucleótido - n (%)	
3TC	1159 (68,1)
TDF	502 (29,5)
AZT	427 (25,1)
D4T	400 (23,5)
ABC	392 (23)
DDI	135 (7,9)
FTC	86 (5,1)
DDC	5 (0,3)
No nucleósidos - n (%)	
EFV	544 (32)
NVP	267 (15,7)
Inhibidores de la proteasa - n (%)	
RTV	335 (19,7)
LPV	226 (13,3)
NFV	134 (7,9)
ATV	52 (3,1)
SQV	55 (3,2)
IDV	29 (1,7)
FPV	16 (0,9)
APV	6 (0,4)
TPV	1 (0,1)
Otros antirretrovirales - n (%)	
T20	1 (0,1)

6.2. Respuesta al tratamiento.

Respuesta viral sostenida

De los 1701 pacientes que iniciaron tratamiento de la hepatitis C, 968 (57%) completaron el tratamiento programado. Este fue el motivo más frecuente de finalización del tratamiento seguido de la retirada de los fármacos por falta de eficacia, retirada de la medicación por efectos adversos y abandono del tratamiento (**Tabla 7**).

Tabla 7. Motivo del fin del tratamiento de la hepatitis C. Los datos se expresan como frecuencias (porcentajes entre paréntesis).

Motivo fin de tratamiento - n (%)	N= 1701
Tratamiento completo	968 (56,9)
Retirada por falta de eficacia	379 (22,3)
Retirada por efectos adversos	204 (12)
Abandono del tratamiento	104 (6,1)
Motivo desconocido	46 (2,7)

Según un análisis por intención de tratamiento (ITT) lograron RVS 641 (38%) pacientes. La RVS fue del 24,8% en los pacientes con genotipos 1-4 y del 61,5% en los pacientes con genotipos 2-3 (**tabla 8/figura 2**).

Tabla 8. Respuesta viral sostenida según genotipos.

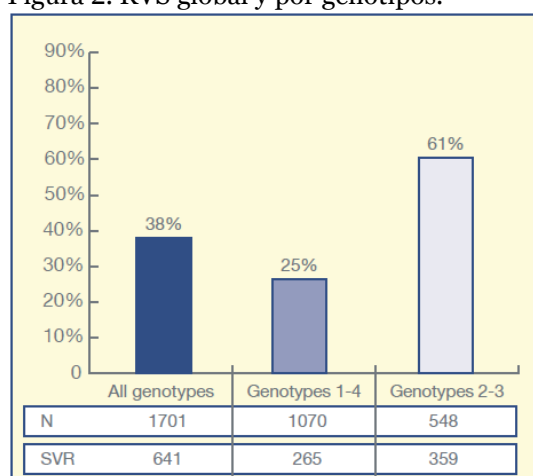
RVS - n (%)	RVS (%)
Global	641/1701 (37,7)
Genotipo 1	219/847 (25,9)
Genotipo 4	46/223 (20,6)
Genotipo 2	21/39 (53,8)
Genotipo 3	338/545 (62)
Genotipo desconocido	17/47 (36,2)
Genotipo 1-4	265/1070 (24,8)
Genotipo 2-3	359/584 (61,5)

Independientemente del genotipo del VHC, la RVS fue mayor en aquellos pacientes con concentraciones bajas de ARN-VHC en el momento basal (< 500.000 UI/ml) (**tabla 9**).

Tabla 9. RVS según genotipo y viremia de VHC.

Genotipo	ARN-VHC UI/ml	
	<500.000	≥500.000
Genotipo 1	88/201 (43,8)	120/595 (20,2)
Genotipo 4	17/83 (20,5)	28/130 (21,5)
Genotipo 2	5/11 (45,5)	14/25 (48)
Genotipo 3	116/173 (67,1)	210/349 (60,2)
Genotipo 1-4	105/284 (37)	148/725 (20,4)
Genotipo 2-3	121/184 (65,8)	224/374 (59,9)
Total	226/468 (48,3)	372/1099 (33,8)
Genotipo/CV desconocida	43/134 (32,1)	

Figura 2. RVS global y por genotipos.



Factores predictivos de respuesta viral sostenida

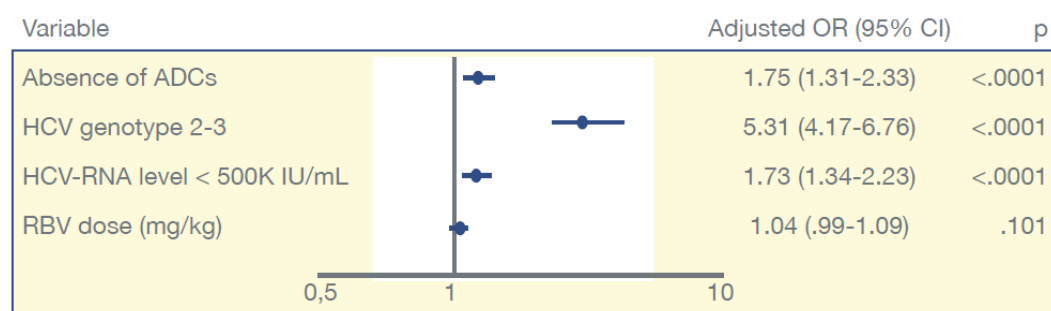
Tal y como se comentó en la sección de metodología, utilizamos modelos de regresión logística univariante para explorar los factores que se asociaban con RVS. De esta forma pudimos identificar como variables asociadas con RVS el genotipo, el ARN-VHC y la categoría clínica del VIH según los criterios del CDC.

El modelo de regresión logística multivariante incluyó estas 3 variables y también la dosis de RBV en mg/kg que recibían los pacientes. Según este modelo, las variables basales asociadas de manera independiente con RVS fueron el genotipo, la concentración de ARN-VHC y la categoría clínica del CDC (**Tabla 10 / figura 3**).

Tabla 10. Análisis multivariante de las variables asociadas con la RVS.

Variable (n=1383)	OR	IC 95%	p
Estadio clínico A/B vs C	1,75	(1,31; 2,33)	<0,0001
Genotipo 2-3	5,31	(4,17; 6,76)	<0,0001
ARN-VHC < 500.000	1,73	(1,34; 2,23)	<0,0001
Dosis ribavirina/peso Kg	1,04	(0,99; 1,09)	0,101

Figura 3. Factores asociados con RVS.



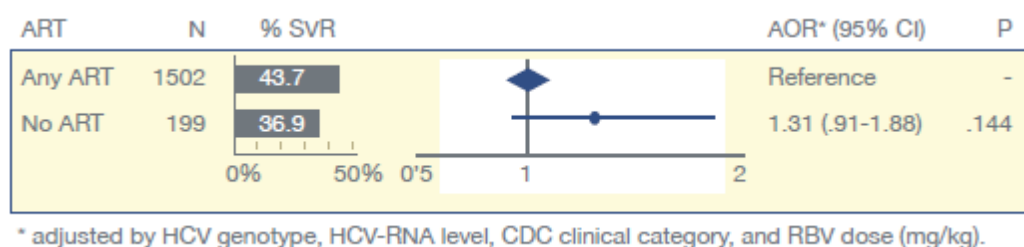
6.3. Efecto del tratamiento antirretroviral sobre la RVS.

De los 1502 pacientes que estaban recibiendo algún tipo de TAR al inicio del tratamiento de la hepatitis C el 36,9% lograron RVS. De los 199 pacientes sin TAR en el momento de iniciar el tratamiento de la hepatitis el 43,7% logró RVS. Tomando como referencia a los pacientes con TAR la odds ratio (OR) ajustada — por genotipo de VHC, ARN-VHC, categoría clínica del CDC y dosis diaria de ribavirina por kg de peso — de RVS de los pacientes sin TAR fue 1,31 (IC 95% 0,91 – 1,88, $P=0,144$) (**Tabla 11** / **figura 4**).

Tabla 11. RVS en pacientes con o sin antirretrovirales. AOR=OR ajustada

TAR	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
Cualquier TAR	1502	36,9	Ref.	-	-
No TAR	199	43,7	1,31	0,91-1,88	0,144

Figura 4. RVS según TAR o no TAR.



6.3.1. Efecto de los ITIAN del TAR sobre la RVS.

6.3.1.1. Análisis global del efecto de los ITIAN sobre la RVS.

Para estudiar el efecto de las diferentes combinaciones de ITIAN sobre la RVS al tratamiento con PegIFN y RBV, calculamos el OR ajustada de cada una de las diferentes combinaciones de ITIAN tomando como referencia la combinación de TDF+3TC/FTC. En el ajuste se incluyeron como variables el genotipo del VHC, el ARN-VHC, el estadio clínico de la infección por el VIH según el CDC y la dosis diaria de RBV en mg/kg.

Como se puede observar en la **tabla 12 (y figura 5)**, tan solo se observó una reducción significativa en la probabilidad de de RVS con AZT+3TC, con una OR ajustada de 0,65 (IC95% 0,46-0,93, $p=0,017$) de forma global, y de 0,63 (IC95% 0,42-0,94, $p=0,023$) en el subgrupo de AZT+3TC sin ABC.

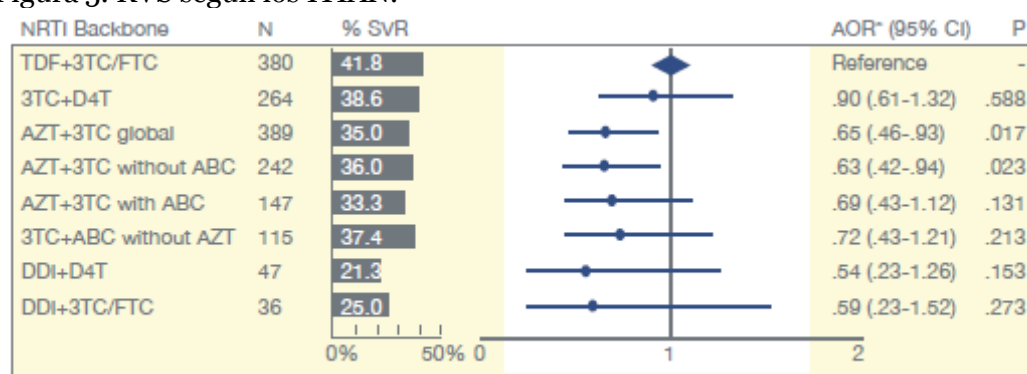
Hay que mencionar que el tratamiento con parejas de ITIAN que incluían ABC (AZT+3TC con ABC o 3TC+ABC sin AZT) no se asoció con cambios significativos en la OR ajustada de RVS tomando a TDF+3TC/FTC como referencia.

Tabla 12. RVS según los ITIAN del TAR.

ITIAN (n=1383)	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	380	41,8	Ref.	-	-
3TC+D4T	264	38,6	0,90	0,61-1,32	0,588
AZT+3TC (todos)	389	35,0	0,65	0,46-0,93	0,017
AZT+3TC sin ABC	242	36,0	0,63	0,42-0,94	0,023
AZT+3TC con ABC	147	33,3	0,69	0,43-1,12	0,131
3TC+ABC sin AZT	115	37,4	0,72	0,43-1,21	0,213
DDI+D4T	47	21,3	0,54	0,23-1,26	0,153
DDI+3TC/FTC	36	25,0	0,59	0,23-1,52	0,273

* OR ajustada por genotipo de VHC, viremia alta o baja de VHC, estadio clínico de la infección VIH y la dosis de RBV en mg/kg.

Figura 5. RVS según los ITIAN.



* Adjusted for HCV genotype, HCV-RNA level, CDC clinical category, and RBV dose (mg/kg).

6.3.1.2. Análisis del efecto de los ITIAN sobre la RVS según la dosis diaria de RBV.

A fin de profundizar en el estudio del efecto de los ITIAN sobre la RVS al tratamiento con PegIFN y RBV en función de la dosis diaria de RBV llevamos a cabo tres análisis similares al detallado en el apartado anterior analizando tres diferentes subgrupos de pacientes.

El primer análisis se llevó a cabo en el subgrupo de pacientes que recibieron una dosis diaria de RBV ≤ 800 mg (**Tabla 13**).

En el segundo análisis se realizó con aquellos pacientes que recibieron una dosis diaria de RBV por Kg de peso inferior a la mediana recibida por todos los pacientes (<14 mg/kg) (**tabla 14**).

El tercer análisis incluyó a aquellos pacientes que recibieron una dosis diaria de RBV por Kg de peso inferior al primer cuartil de de la dosis recibida por todos los pacientes ($<12,7$ mg/kg) (**tabla 15**).

En ninguno de estos tres análisis en los que se estudiaron diferentes concentraciones de RBV se pudieron demostrar variaciones significativas en la OR ajustada de RVS con ninguna combinación de ITIAN tomando como referente a la combinación de TDF+3TC/FTC.

Tabla 13. RVS según la combinación de ITIAN y dosis de RBV ≤ 800 mg/día.

ITIAN	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	117	42,7	Ref.	-	-
3TC+D4T	107	39,3	1,00	0,52-1,91	0,996
AZT+3TC (todos)	160	40,0	0,84	0,46-1,51	0,552
AZT+3TC sin ABC	106	44,3	0,97	0,51-1,84	0,914
AZT+3TC con ABC	54	31,5	0,62	0,28-1,41	0,258
3TC+ABC	32	43,8	1,14	0,44-2,96	0,780
DDI+D4T	32	21,9	0,74	0,25-2,20	0,592
DDI+3TC/FTC	14	14,3	0,39	0,07-2,07	0,270

* OR ajustada por genotipo de VHC, viremia alta o baja de VHC, estadio clínico de la infección VIH y la dosis de RBV en mg/kg.

Tabla 14. Análisis de la RVS en los pacientes con dosis de RBV <14 mg/kg.

ITIAN	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	152	40,1	Ref.	-	-
3TC+D4T	134	38,1	1,13	0,64-2,01	0,678
AZT+3TC (todos)	189	33,9	0,69	0,41-1,18	0,175
AZT+3TC sin ABC	126	36,5	0,76	0,43-1,36	0,360
AZT+3TC con ABC	63	28,6	0,57	0,27-1,18	0,130
3TC+ABC sin AZT	41	31,7	0,56	0,24-1,31	0,180
DDI+D4T	23	26,1	0,56	0,17-1,81	0,333
DDI+3TC/FTC	20	20,0	0,57	0,16-2,03	0,389

* OR ajustada por genotipo de VHC, viremia alta o baja de VHC, estadio clínico de la infección VIH y la dosis de RBV en mg/kg.

Tabla 15. Análisis de la RVS en los pacientes con dosis de RBV <12,7 mg/kg.

NRTI	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	68	50	Ref.	-	-
3TC+D4T	71	42,3	1,10	0,5-2,42	0,822
AZT+3TC (todos)	107	39,3	0,69	0,34-1,42	0,317
AZT+3TC sin ABC	78	39,7	0,66	0,3-1,42	0,287
AZT+3TC con ABC	29	37,9	0,79	0,29-2,18	0,652
3TC+ABC sin AZT	24	33,3	0,48	0,16-1,46	0,198
DDI+D4T	16	37,5	0,78	0,21-2,89	0,707
DDI+3TC/FTC	9	22,2	0,51	0,08-3,12	0,465

* OR ajustada por genotipo de VHC, viremia alta o baja de VHC, estadio clínico de la infección VIH y la dosis de RBV en mg/kg.

6.3.1.3. Análisis del efecto de los ITIAN sobre la RVS en pacientes infectados por VHC genotipo 1 o 4 y altas concentraciones de ARN-VHC.

Un paso más en nuestro objetivo de investigar el posible efecto de los ITIAN en la RVS al tratamiento con PegIFN + RBV nos llevó al análisis de un subgrupo de pacientes de difícil tratamiento: aquellos infectados por el

VHC genotipo 1 o 4 y concentraciones elevadas de ARN-VHC (≥ 500000 UI/ml), características que reunían 628 pacientes.

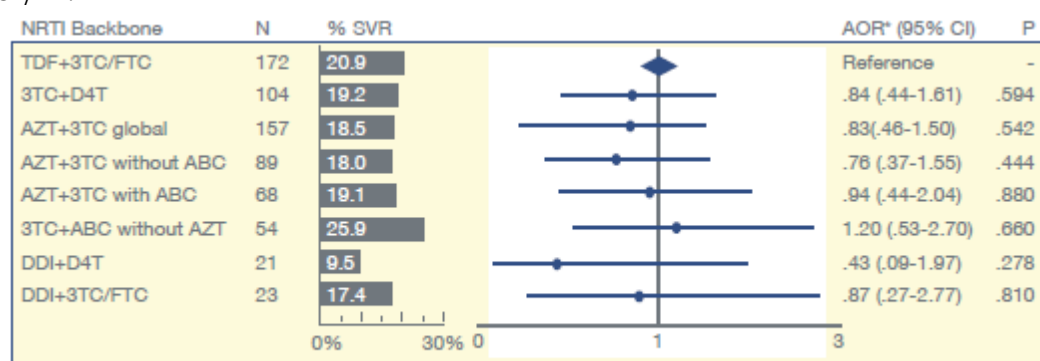
Tal y como se muestra en la **tabla 16** y la **figura 6** la OR ajustada (por categoría clínica del CDC y dosis diaria de RBV en mg/kg de peso) de RVS tomando a TDF+3TC/FTC como referencia no resultó significativamente diferente entre las diferentes combinaciones de ITIAN.

Tabla 16. Análisis de la RVS según las diferentes combinaciones de ITIAN en los pacientes con genotipo 1-4 y ARN-VHC ≥ 500000 UI/ml.

ITIAN	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	172	20,9	Ref.	-	-
3TC+D4T	104	19,2	0,84	0,44-1,61	0,594
AZT+3TC (todos)	157	18,5	0,83	0,46-1,50	0,542
AZT+3TC sin ABC	89	18,0	0,76	0,37-1,55	0,444
AZT+3TC con ABC	68	19,1	0,94	0,44-2,04	0,880
3TC+ABC sin AZT	54	25,9	0,20	0,53-2,70	0,660
DDI+D4T	21	9,5	0,43	0,09-1,97	0,278
DDI+3TC/FTC	23	17,4	0,87	0,27-2,77	0,810

* OR ajustada por estadio clínico A/B versus C y dosis de RBV

Figura 6. RVS en el subgrupo de pacientes con genotipo 1-4 y viremia de VHC ≥ 500000 UI/ml.



* CDC clinical category, and RBV dose (mg/kg).

En este subgrupo de pacientes de tratamiento difícil también estudiamos el efecto de los ITIAN sobre la RVS en función de la dosis diaria de RBV llevando a cabo dos subanálisis en dos diferentes subgrupos de pacientes:

aquellos que recibieron una dosis diaria de RBV por kg de peso inferior a la mediana recibida por todos los pacientes (<14 mg/kg) y aquellos que recibieron una dosis diaria de RBV por Kg de peso inferior al primer cuartil de de la dosis recibida por todos los pacientes (<12,7 mg/kg).

Tal y como se muestra en las **tablas 17 y 18** en ninguno de estos dos análisis en los que se estudiaron diferentes concentraciones de RBV se pudieron demostrar variaciones significativas en la OR ajustada de RVS tomando con referente a la combinación de TDF+3TC/FTC.

Tabla 17. Análisis de la RVS en los pacientes en los pacientes con genotipo 1-4, ARN/VHC \geq 500000 UI/ml y dosis de RBV<14 mg/kg.

ITIAN	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	69	13,0	Ref.	-	-
3TC+D4T	53	20,8	1,57	0,58-4,26	0,371
AZT+3TC (todos)	69	18,8	1,42	0,55-3,63	0,467
AZT+3TC sin ABC	47	19,1	1,36	0,49-3,78	0,558
AZT+3TC con ABC	22	18,2	1,57	0,42-5,93	0,502
3TC+ABC sin AZT	15	20	1,04	0,2-5,52	0,961
DDI+D4T	11	9,1	0,54	0,06-4,78	0,580
DDI+3TC/FTC	15	13,3	0,92	0,17-4,93	0,927

* OR ajustada por estadio clínico A/B versus C y dosis de RBV

Tabla 18. Análisis de la RVS en los pacientes en los pacientes con genotipo 1-4, ARN/VHC \geq 500000 UI/ml y dosis de RBV<12 mg/kg.

NRTI	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
TDF+3TC/FTC	24	16,7	Ref.	-	-
3TC+D4T	26	26,9	1,71	0,41-7,21	0,464
AZT+3TC (todos)	36	25	1,58	0,42-6,03	0,500
AZT+3TC sin ABC	26	26,9	1,69	0,41-6,88	0,464
AZT+3TC con ABC	10	20	1,30	0,19-8,95	0,788
3TC+ABC sin AZT	8	12,5	0,74	0,07-7,97	0,801
DDI+D4T	8	12,5	0,54	0,05-5,8	0,612
DDI+3TC/FTC	6	16,7	0,95	0,08-11,05	0,966

* OR ajustada por estadio clínico A/B versus C y dosis de RBV.

6.3.2. Efecto del tercer fármaco antirretroviral sobre la RVS.

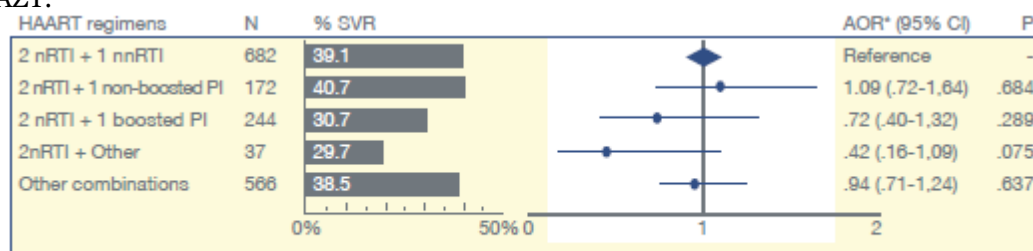
También investigamos el posible efecto del tercer fármaco antirretroviral (ITINN, IP) sobre la RVS. Para ello investigamos la AOR de RVS de diferentes combinaciones agrupadas según el tercer fármaco tomando el régimen 2ITIAN + 1 ITINN como referencia y realizando ajustes por genotipo, ARN-VHC, estadio clínico CDC de la infección por el VIH, la dosis de RBV en mg/kg y el uso de AZT. Tal y como se muestra en la **tabla 19** y la **figura 7** no encontramos que existiera influencia del tercer fármaco en la RVS al tratamiento de la hepatitis C.

Tabla 19. RVS según el tercer fármaco del régimen de tratamiento antirretroviral

Régimen antirretroviral	N	% RVS	AOR*	IC95%	p
2ITIAN + 1 ITINN	682	39,1	1,00	-	-
2ITIAN + 1 IP no potenciado	172	40,7	1,09	0,72-1,64	0,684
2ITIAN + IP potenciado	244	30,7	0,72	0,40-1,32	0,289
2ITIAN + otro	37	29,7	0,42	0,16-1,09	0,075
Otras combinaciones	566	38,5	0,93	0,71-1,23	0,629

* OR ajustada por genotipo de VHC, ARN/VHC, estadio clínico CDC, dosis de RBV (mg/kg) y uso de AZT

Figura 7. RVS según el tercer fármaco del régimen antirretroviral, ajustado por uso de AZT.



* Adjusted for HCV genotype, HCV-RNA level, CDC clinical category, RBV dose (mg/kg), and use of AZT+3TC

7. Discusión

7.1. Resultados generales.

En este estudio se analizaron las características basales y la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y RBV de 1701 pacientes coinfectados por VIH/VHC de dos grandes cohortes españolas. El 63% de los pacientes estaban infectados por el VHC genotipo 1 o 4, la mediana basal de linfocitos T CD4+ era de 515/mm³, el 88% recibían TARGA y la dosis mediana diaria de RBV fue de 14 mg/kg de peso. Tal y como se muestra en la Tabla 20, las características basales de los pacientes incluidos en esta tesis no difieren sustancialmente de las características basales de los pacientes incluidos en diferentes ensayos clínicos o estudios observacionales de tratamiento con interferón pegilado y RBV en pacientes coinfectados[207, 239-241, 299].

La RVS en este estudio considerando todos los genotipos fue del 38%. Lograron RVS el 25% de los pacientes infectados por los genotipos 1 o 4 del VHC y el 61% de los infectados por los genotipos 2 o 3. Estos resultados están en consonancia con lo comunicado en otros estudios llevados a cabo en pacientes coinfectados (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación entre las tasas de RVS de los ensayos clásicos y las cohortes GESIDA.

Estudio	ACTG 5071 [239]	APRICOT [207]	Laguno [241]	RIBAVIC [240]	Cohorte HEPAVIR [299]	GESIDA
N	66	289	52	205	310	1701
Genotipo 1-4 (%)	77	67	63	69	63	63
Dosis de RBV (mg/día) o mediana mg/kg	600 → 1200	800	800-1200	800	500-1500 13,83 mg/kg	400-1200 14 mg/kg
Pacientes con TAR (%)	85	84	94	82	83	88
Mediana de CD4+	492	520	624	525	520	515
RVS (%)	27	40	44	27	50	38
Genotipos 1-4	14	29	38	17	35	25
Genotipos 2-3	73	62	53	44	60	62

El análisis multivariante por regresión logística identificó como variables asociadas de manera independiente con mayor probabilidad de RVS el genotipo 2-3 y la concentración de ARN/VHC <500000 UI/ml. Estos mismos factores dependientes del VHC ya se habían descrito como factores independientes relacionados con la RVS en todos los estudios de tratamiento con interferón pegilado y RBV en pacientes coinfectados (véase epígrafe 1.7.1.1 de la introducción).

En nuestro estudio también identificamos que la categoría clínica de la infección por VIH según criterios del CDC se asociaba de manera independiente con la RVS, de manera que los pacientes que habían padecido enfermedades definitorias de sida con anterioridad tenían menor probabilidad de RVS que los pacientes sin enfermedades definitorias de sida previas. Esto ya se había comunicado con anterioridad con una de las cohortes de GESIDA incluidas en esta tesis [250]- El haber padecido con anterioridad un evento definitorio de sida es una prueba palpable de inmunodeficiencia y por tanto tiene sentido que influya en la respuesta al tratamiento basado en interferón y ribavirina cuyo mecanismo de acción descansa en gran parte en la potenciación de la respuesta inmune frente al VHC[314] .

La dosis de RBV no resultó una variable asociada con RVS, en consonancia con lo hallado en otros estudios de tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados, probablemente porque la mayor parte de los pacientes recibieron una dosis de RBV ajustada al peso; algo que sí está demostrado que mejora la RVS – en comparación con dosis fijas de RBV - en pacientes infectados por VHC genotipo 1 o 4 [249].

7.2. ¿Influye el tratamiento antirretroviral en la respuesta virológica al tratamiento de la hepatitis C?

La primera pregunta que nos hicimos al plantear esta tesis fue si el hecho de estar recibiendo o no TAR tiene algún efecto sobre la RVS. Ésta

es una pregunta relevante dado que el VIH infecta las células estrelladas hepáticas favoreciendo la expresión de colágeno tipo 1 y de citoquinas proinflamatorias[315] que podrían, al menos teóricamente, comprometer la eficacia del tratamiento. Los resultados de nuestro análisis muestran que el hecho de estar recibiendo o no TAR durante el tratamiento de la hepatitis C no influye en la RVS. Hay que tener en cuenta que la posible influencia negativa de la replicación activa del VIH en la RVS en los pacientes sin TAR incluidos en nuestro estudio se compensa por el hecho de que la mayor parte de estos pacientes tenían cifras altas de linfocitos T CD4+ y eran “naïve” para el TAR. El tamaño muestral del estudio de las cohortes de GESIDA (199 pacientes sin TARGA y 1502 con TARGA) confiere solidez a estos resultados, que están además en consonancia con la mayoría de los estudios previos como APRICOT [207], ACTG 5071 [239] y el estudio Barcelona [241]. Solamente en la Cohorte HEPAVIR [299] (con 310 pacientes, de los cuales 52 pacientes no recibían TARGA) se observó que la ausencia de TARGA se asoció con mayor probabilidad de RVS en el análisis multivariante, hecho que debe interpretarse con cautela por el pequeño tamaño muestral del estudio y porque el TARGA no resultó un factor predictivo de RVS en el análisis univariante en dicho estudio.

Aclarado el punto de que no resulta obligatoria la administración de TAR durante el tratamiento de la hepatitis C para optimizar la RVS, investigamos si algún fármaco o alguna pauta terapéutica en concreto tenían algún efecto sobre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.

En primer lugar, estudiamos el efecto de los ITIAN sobre la RVS. El resultado de nuestros análisis (ajustados por genotipo, ARN-VHC, categoría clínica del CDC y dosis de dosis de RBV en mg/kg) mostró claramente que la única pareja de ITIAN que reducía de forma significativa la frecuencia de RVS era AZT+3TC. De acuerdo a nuestros resultados, el mecanismo probable de esta interacción negativa sería la reducción de la dosis de RBV por la anemia que sucede por la administración conjunta de AZT + RBV, como se ha comunicado en otros estudios [214-215].

Estudiamos también si el tercer fármaco de la pauta de TAR influía en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. Tomando como régimen de referencia el basado en un ITINN como tercer fármaco no encontramos cambios significativos en la probabilidad de RVS con pautas basadas en 2 ITIAN con IP potenciado o no potenciado con ritonavir ni con otras pautas de TAR. Estos resultados difieren con los hallazgos del estudio RIBAVIC [240] en el que se encontró una asociación entre TAR basado en IPs y menor probabilidad de RVS tanto con PegIFN + RBV como con IFN convencional + RBV; este efecto se pudo observar únicamente en los pacientes infectados por genotipos 2 o 3 pero no en los infectados por genotipos 1 o 4. Este efecto negativo de los IPs en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en coinfectados no se ha constatado en otros ensayos clínicos como APRICOT [207], ACTG 5071 [239] y el estudio Barcelona [241], ni en estudios observacionales como la cohorte HEPAVIR [257].

En cuanto a los ITINN, no hay ninguna referencia en la literatura que sugiera un posible efecto (negativo o positivo) en la respuesta al tratamiento de la hepatitis cuando se utilizan estos antirretrovirales, lo que va en consonancia con nuestros hallazgos.

7.3. ¿Influye el ABC en la respuesta virológica al tratamiento de la hepatitis C?

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre el efecto del ABC en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C cuyos resultados resultan contradictorios.

El primer estudio que llamó la atención sobre el tema fue una carta al editor en el Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome, en la que se comunicaban datos de un subestudio del RIBAVIC con 206 pacientes coinfectados tratados con 1,5 µg/kg/semana de PegIFN-α2b + 800 mg/día de RBV. De estos pacientes, 22 recibían TAR que incluía ABC. En el

análisis final se incluyeron los 154 pacientes que recibieron más del 80% de las dosis del tratamiento de la hepatitis C. Los autores se centraron en el análisis de la respuesta viral precoz, definida como descenso de 2 logaritmos o indetectabilidad de la concentración del RNA-VHC en suero en la semana 12 de tratamiento. Los factores predictores independientes de ausencia de respuesta viral precoz fueron el genotipo 1-4, la viremia elevada de VHC, las concentraciones altas de bilirrubina en el momento basal y el uso de ABC [304].

Posteriormente, en un estudio retrospectivo multicéntrico de 493 pacientes coinfectados que recibieron tratamiento con PegIFN- α 2b + RBV, Vispo et al. estudiaron el efecto de diversos regímenes antirretrovirales sobre la RVS, centrándose fundamentalmente en los ITIAN. De los 493 pacientes, el 78% (384) recibía TAR. De éstos, 115 tenía un régimen antirretroviral que incluía ABC. La RVS global en esta serie fue del 38%. En el análisis multivariante, los factores predictores de ausencia de respuesta al tratamiento fueron el genotipo del VHC 1-4, la viremia elevada de VHC y las concentraciones bajas de RBV en plasma en la semana 4 de tratamiento. En un subanálisis univariante, se encontró que cualquier régimen antirretroviral influía de forma desfavorable sobre la probabilidad de RVS, así como el uso concomitante de AZT o ABC. Sin embargo, en el análisis multivariante según el ITIAN utilizado, solamente ABC seguía apareciendo como un factor relacionado con ausencia de respuesta al tratamiento. Se documentó fracaso terapéutico (ausencia de RVS) en el 74% de los pacientes tratados con ABC frente al 59% de los no tratados con ABC (OR 1,84, IC95% 1,11-0,37, $p=0,02$). En otro análisis multivariante realizado en un subgrupo de 99 pacientes que tenían una concentración plasmática de RBV < 2,3 $\mu\text{g/ml}$ en la semana 4, el tratamiento con ABC se asoció con fracaso terapéutico (OR de 7,63 [IC95% 1,39-41,67, $p=0,02$]), junto a la viremia del VHC y el genotipo. Los autores adelantaron la hipótesis de una posible interacción farmacodinámica entre ABV y RBV basada en la existencia de un mecanismo de interferencia en la fosforilación intracelular de ambos fármacos [301].

Mira et al. publicaron un tercer estudio en la línea de los anteriores. Se trata de un análisis retrospectivo de 256 pacientes tratados con PegIFN+RBV. En este trabajo, se identificaron como factores predictores de RVS el genotipo y las concentraciones de ARN-VHC. Sin embargo, cuando se estudió la influencia de la pareja de ITIAN en la respuesta al tratamiento, se observó que lograron RVS 20/70 (29%) pacientes que recibían ABC+3TC frente a 83/186 (45%) pacientes que recibían TDF+3TC/FTC ($p=0,02$). En el análisis multivariante, fueron factores predictores de RVS el genotipo 2-3 del VHC, la indetectabilidad de la carga viral del VIH en el momento basal, las concentraciones basales de colesterol LDL mayores o iguales a 100 mg/dl, la viremia baja de VHC, y el TAR con la combinación TDF+3TC/FTC. Cuando se analizó la RVS según la dosis de RBV recibida, se observó que en los pacientes que recibieron una dosis de RBV $<13,2$ mg/kg/día la RVS fue del 20% para los tratados con ABC y del 52% para los tratados con TDF ($p=0,03$). En el subgrupo de pacientes que recibieron una dosis de RBV $>13,2$ mg/kg/día la RVS fue del 31% para los tratados con ABC y del 38% para los tratados con TDF ($p=0,40$). En otro análisis según genotipos, llevado a cabo exclusivamente en los pacientes que recibieron una dosis de RBV $<13,2$ mg/kg/día, la RVS en los genotipos 1-4 fue del 0% en los tratados con ABC y del 38% en los que tomaban TDF ($p=0,06$); en los genotipos 2-3 la RVS fue del 50% en el grupo del ABC y del 66% en el grupo del TDF ($p=0,6$). Los autores concluyeron que el tratamiento con ABC puede comprometer la eficacia del tratamiento de la hepatitis C, cuando se administran dosis bajas de RBV en los pacientes con genotipos 1-4 [257]. La limitación principal de este estudio es su carácter observacional y el pequeño número de pacientes para cada fármaco.

También se han publicado otros estudios de diseño similar a los anteriores cuyos resultados no confirman el supuesto efecto pernicioso del ABC en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. En el estudio de Laufer et al. se llevó a cabo un análisis retrospectivo de 244 pacientes coinfectados (147 con genotipo 1 o 4 del VHC) que recibieron tratamiento para la hepatitis C.

De ellos 125 recibían TAR, de los cuales 49 recibían ABC. El 97% de los pacientes fueron tratados con dosis de RBV $>13,2$ mg/kg/día. En este estudio, el único factor asociado de manera independiente con fracaso del tratamiento fue el genotipo 1-4 y la edad superior a 40 años. En el análisis por ITT, lograron RVS el 46,7% de los pacientes sin ABC y el 46,2% de los pacientes con ABC ($p=1$). El uso de ABC no se relacionó con fallo en la respuesta virológica en ninguno de los momentos evaluados (semana 4,12, 24, 48 y 72) [303].

Laguno et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en el que se comparó la eficacia y seguridad de los dos PegIFN disponibles en el mercado y en el que se incluyeron 182 pacientes coinfectados. Los factores predictores de RVS en este estudio fueron el genotipo 2-3 del VHC, la edad inferior a 40 años, el sexo masculino, y la respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo en la semana 4 de tratamiento). En un análisis ajustado por los factores predictores de RVS, no se observó que el uso de ABC se asociara con fracaso terapéutico (OR de 1,059 con IC95% 0,495-2,265, $p=0,8824$) [259].

Amorosa et al. han comunicado los datos de su estudio sobre el efecto del ABC y de otros antirretrovirales en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en una cohorte estadounidense de 212 pacientes coinfectados en tratamiento con TARGA, 74 (35%) de los cuales tomaban ABC. Los autores no encontraron asociación entre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C y ningún fármaco antirretroviral. Cuando analizaron el efecto del ABC considerando todos los genotipos, encontraron que la RVS fue del 15% en los tratados con ABC y del 16% en los no tratados con ABC. Para los genotipos 1-4 la RVS fue del 13% para los tratados con ABC y del 12% para los no tratados con ABC. Para los genotipos 2-3, la RVS fue del 33% para los tratados con ABC y del 44% para los no tratados con ABC. Los autores también evaluaron el efecto de otros antirretrovirales, y hallaron que ninguno de los ITIANs, ITINNn o IPs se asociaba con ausencia de respuesta en la semana 12 o ausencia de RVS[302].

En nuestro estudio realizado con las cohortes GESIDA, con 262 pacientes en tratamiento con ABC, no se encontró diferencia significativa en la RVS en los pacientes tratados con la combinación 3TC+ABC en comparación con aquellos tratados con TDF+3TC/FTC (pauta de referencia), tras el ajuste por variables predictoras independientes de RVS como el genotipo y la viremia del VHC, la categoría clínica del CDC y también por la dosis de RBV. Resulta llamativo el hecho de que cuando repetimos el análisis en el subgrupo de 628 pacientes con genotipo 1-4 y concentraciones de ARN/VHC superiores a 500.000 UI/ml, las diferencias tampoco fueron significativas. Además, analizamos el efecto del ABC estratificando por la dosis de RBV considerando a todos los pacientes y también al subgrupo de pacientes difíciles de tratar (genotipo 1-4 y viremia elevada), y tampoco encontramos diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de las diferentes combinaciones de ITIAN tomando como pauta de referencia a TDF+3TC/FTC.

Tras la comunicación de nuestros resultados, apareció un último estudio, del Grupo de Estudio de la Cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH[313]. De 124 pacientes coinfectados, 27 recibían un TAR que contenía ABC. La RVS fue del 45% para los pacientes que tomaban ABC y del 24% para los que no lo tomaban, si bien la diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0,059$). Una de las limitaciones de este estudio es que solamente se pudo evaluar a 88 de los 124 pacientes a los 6 meses del final del tratamiento. Como aportación adicional, es de destacar que se determinaron niveles plasmáticos de RBV (Cmin, 12 horas tras la toma del fármaco): la mediana del Cmin (IQR) fue de 1,6 mg/l (1,2-2,2) sin diferencias significativas entre los dos grupos, siendo de 1,5 mg/l (0,99-2,1) en el caso del ABC y de 1,7 mg/l (1,2-2,3) en el grupo de los pacientes que no tomaban ABC ($p=0,15$).

Tabla 21. Comparación entre los diferentes estudios que exploran el impacto del ABC sobre la RVS. En la comunicación del RIBAVIC no se mencionan las tasas de RVS sino las de RVP.

Estudio	RIBAVIC	Vispo et al.	Mira et al.	Laufer et al.	Amorosa et al.	GESIDA	ANRS CO-13 HEPAVIH
n	154	493	256	244	212	1383	124
Genotipos 1-4		65%	68%	63%	87%	63%	69%
RVS global	RVP 63%	38%	40%	46,3%	15%	38%	21%
Pacientes con ABC	22 (14%)	115 (30%)	70 (27%)	49 (24%)	74 (35%)	262 (19%)	27 (22%)
RVS con ABC	RVP 36%	26%	20%	46,2%	15%	35%	45%

7.4. Limitaciones y fortalezas del estudio.

Este estudio tiene la limitación típica de los estudios de cohorte retrospectivos y observaciones: la potencial existencia de variables de confusión no medidas que pueden influir sobre los objetivos del estudio.

No obstante, el estudio también tiene varios puntos fuertes: incluye un gran número de pacientes, lo que supone que los grupos de pacientes en tratamiento con cada fármaco antirretroviral es amplio. Por otro lado, aun tratándose de un estudio retrospectivo llevado a cabo por un grupo multicéntrico amplio, los integrantes del mismo siguieron idénticos criterios de inclusión para el tratamiento de la hepatitis C. Además, el análisis incluyó el ajuste por importantes covariables y un análisis de sensibilidad cuyos resultados eran concordantes con los resultados del análisis primario.

8. Conclusiones

De los resultados de este estudio y el análisis de los datos expuestos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En esta serie amplia con 1701 pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con PegIFN + RBV la RVS global fue del 38%. Lograron RVS el 25% de los infectados por los genotipos 1 o 4 del VHC y el 62% de los infectados por los genotipos 2 o 3 del VHC.
2. Los factores predictivos independientes de RVS fueron el genotipo, la concentración de ARN/VHC y la categoría clínica del CDC.
3. El hecho de estar recibiendo o no TARGA no tuvo ningún efecto sobre la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.
4. El único fármaco antirretroviral que se asoció de forma significativa con menor probabilidad de RVS fue el AZT lo que puede explicarse porque los pacientes tratados con AZT requieren con más frecuencia reducción en la dosis de RBV que los pacientes no tratados con AZT.
5. En este estudio, la administración concomitante de ABC con PegIFN e RBV no se asoció con menor probabilidad de RVS.
6. Tampoco se observó que el tercer fármaco de la pauta de TAR (IP, ITINN u otros) tuviera ningún efecto sobre la respuesta al tratamiento con PegIFN y RBV.

9. Anexos

Anexo 1: Centros participantes en las Cohortes GESIDA 3603 y GESIDA 5006

Hospital	N (% del total)
Hospital Donostia	136 (8)
Hospital Ramón y Cajal	119 (7)
Hospital Gregorio Marañón	112 (6,6)
Hospital Clinic	105 (6,2)
Hospital La Fe de Valencia	95 (5,6)
Hospital La Paz	95 (5,6)
Hospital Príncipe de Asturias	80 (4,7)
Hospital Clínico Universitario de Valencia	73 (4,3)
Hospital de la Princesa	69 (4,1)
Hospital de Móstoles	69 (4,1)
Hospital Doce de Octubre (Pulido)	65 (3,8)
Hospital Germans Trias i Pujol	63 (3,7)
Hospital Clínico San Carlos	62 (3,6)
Hospital Vall d.Hebrón B (Crespo)	62 (3,6)
Hospital General Universitario de Valencia	51 (3)
C.I.C. Carlos III	50 (2,9)
Hospital San Creu i San Pablo	40 (2,4)
Hospital de Bellvitge	38 (2,2)
Hospital Doce de Octubre (Rubio)	36 (2,1)
Hospital General Universitario de Guadalajara	34 (2)
Hospital Severo Ochoa	29 (1,7)
Hospital Universitario de Valme A	23 (1,4)
Hospital Txagorritxu	23 (1,4)
Hospital Ntra. Sra. de la Montaña	19 (1,1)
Complejo Hosp. Univ. de Santiago de Compostela B	17 (1)
Hospital Virgen de la Luz	13 (0,8)
Hospital de Getafe	13 (0,8)
Hospital Miguel Servet	11 (0,6)
Hospital Clínico San Cecilio	10 (0,6)
Hospital General de Jerez de la Frontera	10 (0,6)
Hospital General Universitario de Alicante B	10 (0,6)
Hospital Virgen de las Nieves B	7 (0,4)
Hospital Virgen de las Nieves A	7 (0,4)
Hospital Virgen de la Macarena	7 (0,4)
Hospital Reina Sofía	7 (0,4)
Hospital Virgen de la Victoria	6 (0,4)
Hospital Universitario de Canarias	6 (0,4)
Hospital San Pedro	5 (0,3)
Hospital General Universitario de Elche	5 (0,3)
Hospital Virgen de la Concha	4 (0,2)
Hospital Virgen de las Nieves C	4 (0,2)
Hospital Juan Canalejo	4 (0,2)
Complejo Hosp. Univ. de Santiago de Compostela C	3 (0,2)
Hospital de León	3 (0,2)
Hospital Virgen de las Nieves D	1 (0,1)
Total	1701 (100)

Anexo 2:

-Berenguer, J.; von Wichmann, M. A.; Quereda, C.; Miralles, P.; Mallolas, J.; López-Aldeguer, J.; Álvarez-Pellicer, J.; de Miguel, J.; Crespo, M.; Guardiola, J. M.; Téllez, M. J.; Galindo, M. J.; Arponen, S.; Barquilla, E.; Bellón, J. M.; González-García, J. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. 2011; 66(12): 2843-2849. Article.

Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus

Juan Berenguer^{2,4}*, Miguel A. von Wichmann², Carmen Quereda³, Pilar Miralles², José Mallolas⁴, José López-Aldeguer⁵, Julio Álvarez-Pellicer⁶, Julio De Miguel⁷, Manel Crespo⁸, Josep M. Guardiola⁹, María J. Téllez¹⁰, María J. Galindo¹¹, Sari Arponen¹², Elena Barquilla¹², José M. Bellón¹ and Juan González-García⁴† on behalf of the GESIDA 36/03 and 50/06 Study Groups‡

¹Hosp. General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ²Hosp. Danostia, San Sebastián, Spain; ³Hosp. Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁴Hosp. Clínic, Barcelona, Spain; ⁵Hosp. La Fe, Valencia, Spain; ⁶Hosp. La Paz, Madrid, Spain; ⁷Hosp. Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain; ⁸Hosp. Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain; ⁹Hosp. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ¹⁰Hosp. Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ¹¹Hosp. Clínica Universitaria, Valencia, Spain; ¹²Fundación SEIMC/GESIDA, Madrid, Spain

*Corresponding author. Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH (4100), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. Tel: +34-91-586-8392; Fax: +34-91-426-5177; E-mail: jbb4@me.com

†Juan Berenguer and Juan González-García contributed equally to this article.

‡Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 19 May 2011; returned 16 July 2011; revised 30 July 2011; accepted 13 August 2011

Objectives: The effects of antiretroviral drugs on the response to pegylated interferon plus ribavirin remain uncertain. We evaluated whether antiretroviral drugs affected the response to pegylated interferon plus ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV).

Methods: We conducted a retrospective analysis of two cohorts of HIV/HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin between 2001 and 2007 in Spain. The outcome measure was sustained virological response (SVR). Logistic regression models were used to test possible associations between non-response and pre-treatment characteristics, including accompanying antiretroviral drugs.

Results: The study sample comprised 1701 patients: 63% were infected with HCV genotype (G) 1 or 4 and 88% were taking highly active antiretroviral therapy (HAART). Factors independently associated with increased odds of SVR were G2 or 3, HCV RNA <500 000 IU/mL and CDC clinical category A or B. When we adjusted for these prognostic factors and dose of ribavirin/kg, the adjusted odds ratio (AOR) of SVR for patients without HAART was 1.31 [95% confidence interval (CI) 0.91–1.88; $P=0.144$]. Taking the backbone of tenofovir and lamivudine/emtricitabine as a reference, we found that, with the exception of regimens including zidovudine, the effect of other nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones had little effect on SVR. The AOR of SVR for zidovudine and lamivudine was 0.65 (95% CI 0.46–0.93, $P=0.017$). We carried out several sensitivity analyses, the results of which were consistent with the findings of the primary analysis.

Conclusions: Our results suggest that, with the exception of regimens including zidovudine, accompanying antiretroviral drugs have little effect on the virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients.

Keywords: HIV infection, HCV, ribavirin antiviral agents, drug interactions

Introduction

Treatment of hepatitis C virus (HCV) infection aims to achieve a sustained virological response (SVR), defined as HCV RNA being undetectable using a sensitive PCR assay 24 weeks after the

end of treatment. Available evidence suggests that SVR is associated with reductions in long-term HCV-related morbidity and mortality in both HCV-mono-infected^{1,2} and HIV/HCV-co-infected patients.³ SVR rates with the current standard therapy (pegylated interferon plus ribavirin) remain unsatisfactory:

Results

Patient characteristics

The study sample comprised 1701 HIV/HCV+ patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. Baseline demographic, clinical, laboratory and pathological characteristics are shown in Table 1.

SVR

Overall, 641/1701 (38%) patients achieved an SVR. SVR was achieved by 265/1070 (25%) patients infected with HCV

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Patients (n=1701)
Male sex, n (%)	1264 (73)
Age (years), median (IQR)	41 (37-44)
Weight (kg), median (IQR)	67 (60-75)
Prior injection drug use, n (%)	1382 (82)
CDC disease category, n (%)	
A	786 (46)
B	454 (27)
C	381 (22)
unknown	80 (5)
CD4 cell count, nadir (cells/mm ³), median (IQR)	204 (130-308)
CD4 cell count, baseline (cells/mm ³), median (IQR)	534 (390-720)
HIV RNA <50 copies/mL at baseline, n (%)	1219 (72)
HCV genotype, n (%)	
1 or 4	1070 (63)
2 or 3	584 (34)
unknown	47 (3)
HCV RNA, n (%)	
≥500 000 IU/mL	1117 (66)
<500 000 IU/mL	475 (28)
unknown	109 (6)
METAVIR fibrosis score, n (%)	
0-2	740 (44)
3-4	438 (27)
unknown	508 (29)
Alcohol intake >50 g/day, n (%)	75 (4)
Methadone use, n (%)	190 (11)
ART during HCV treatment, n (%)	
none	199 (12)
1-2 NRTIs	19 (1)
2 NRTIs + 1 NNRTI	690 (41)
2 NRTIs + 1 protease inhibitor	461 (27)
3-4 NRTIs	190 (11)
other ART combinations	135 (8)
unknown	7 (<1)
Anti-HCV therapy, n (%)	
pegylated interferon 2b plus ribavirin	699 (41)
pegylated interferon 2a plus ribavirin	1002 (59)
Ribavirin (mg/kg/day), median (IQR)	14 (13-15)

IQR, Interquartile range.

genotype 1 or 4 and by 359/584 (61%) patients infected with HCV genotype 2 or 3. Of all the patient characteristics shown in Table 1 (not including ART during HCV treatment), univariate analysis showed HCV genotype, absence of AIDS-defining conditions and HCV RNA level to be independently associated with SVR. In a multivariate logistic regression model that included these variables and ribavirin dose (mg/kg/day), the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were as follows: HCV genotype 2 or 3, OR 5.31 (95% CI, 4.17-6.76; $P<0.0001$); absence of AIDS-defining conditions, OR 1.75 (95% CI, 1.31-2.33, $P<0.0001$); and HCV RNA level <500 000 IU/mL, OR 1.73 (95% CI, 1.34-2.23, $P<0.0001$).

Effect of accompanying antiretroviral drugs on SVR

At the initiation of pegylated interferon plus ribavirin, 1495 patients were receiving concomitant ART and 37% achieved SVR, whereas 199 patients were not treated with ART and 44% achieved SVR. Taking the patients treated with ART as a reference and adjusting for HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category and ribavirin dose (mg/kg/day), the adjusted OR (AOR) of SVR for patients not taking ART was 1.3 (95% CI, 0.91-1.88, $P=0.144$).

The number of patients treated with the different NRTI backbones at initiation of pegylated interferon plus ribavirin and the frequency of SVR are shown in Table 2. This table also shows the AOR of SVR for the different NRTIs, taking the backbone of tenofovir and lamivudine/emtricitabine as a reference and adjusting for HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category and ribavirin dose (mg/kg/day). We found that, with the exception of regimens including zidovudine, the effect of other NRTI backbones had little effect on SVR. Overall, 389 patients received concomitant zidovudine and lamivudine as the NRTI backbone and 35% achieved an SVR. The AOR (95% CI) of SVR for zidovudine and lamivudine was 0.65 (0.46-0.93, $P=0.017$). HCV treatment discontinuations among patients with and without zidovudine in their NRTI backbone were 67/389 (17%) and 110/842 (13%), respectively ($P=0.065$). Likewise, the frequency of reductions in the dose of interferon and ribavirin among patients

Table 2. SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to NRTI backbone (all patients)

NRTI backbone	n	% SVR	AOR ^a	95% CI	P
TDF+3TC/FTC	380	41.8	reference	—	—
3TC+d4T	264	38.6	0.90	0.61-1.32	0.588
AZT+3TC overall	389	35.0	0.65	0.46-0.93	0.017
AZT+3TC without ABC	242	36.0	0.68	0.42-0.94	0.023
AZT+3TC with ABC	147	33.3	0.69	0.43-1.12	0.131
3TC+ABC without AZT	115	37.4	0.72	0.43-1.21	0.213
ddI+d4T	47	21.3	0.54	0.23-1.26	0.153
ddI+3TC/FTC	36	25.0	0.59	0.23-1.52	0.273

TDF, tenofovir; 3TC, lamivudine; FTC, emtricitabine; d4T, stavudine; AZT, zidovudine; ABC, abacavir; ddI, didanosine; AOR, adjusted odds ratio.

^aAdjusted for HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category and ribavirin dose (mg/kg/day).

2845

with and without zidovudine in their NRTI backbone was 116/389 (30%) and 186/842 (22%), respectively ($P=0.004$). When we separately analysed patients who received zidovudine and lamivudine with abacavir ($n=242$) or without abacavir ($n=147$), we observed a significantly lower OR of SVR among the latter; the OR (95% CI) of an SVR for zidovudine and lamivudine without abacavir was 0.63 (0.42–0.94, $P=0.023$). No significant differences were found between the different NRTI backbones when we repeated this analysis for patients receiving a ribavirin dose of less than 800 mg/day, a ribavirin dose in mg/kg/day less than the median and a ribavirin dose in mg/kg/day less than the first quartile (data not shown).

We also analysed a subgroup of 628 patients who were particularly difficult to treat: those infected with HCV genotype 1 or 4 and with HCV RNA load $>500\,000$ IU/mL. As shown in Table 3, no significant differences were found between the different NRTI backbones when we took the backbone of tenofovir and lamivudine/emtricitabine as our reference. We repeated this analysis for patients receiving a ribavirin dose <800 mg/day, a ribavirin dose in mg/kg/day less than the median and a ribavirin dose in mg/kg/day less than the first quartile, and no significant differences were found between the different NRTI backbones (data not shown).

Table 3. SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to the different NRTI backbones including only patients with G1 or 4 and HCV RNA $>500\,000$ IU/mL

NRTI backbone	n	% SVR	AOR ^a	95% CI	P
TDF+3TC/FTC	172	20.9	reference	—	—
3TC+d4T	104	19.2	0.84	0.44–1.61	0.594
AZT+3TC overall	157	18.5	0.83	0.46–1.50	0.542
AZT+3TC without ABC	89	18.0	0.76	0.37–1.55	0.444
AZT+3TC with ABC	68	19.1	0.94	0.44–2.04	0.880
3TC+ABC without AZT	54	25.9	1.20	0.53–2.70	0.660
ddI+d4T	21	9.5	0.43	0.09–1.97	0.278
ddI+3TC/FTC	23	17.4	0.87	0.27–2.77	0.810

TDF, tenofovir; 3TC, lamivudine; FTC, emtricitabine; d4T, stavudine; AZT, zidovudine; ABC, abacavir; ddI, didanosine; AOR, adjusted odds ratio.
^aAdjusted for CDC clinical category and ribavirin dose (mg/kg/day).

Table 4. SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to the third drug used in the HAART regimen (NNRTI or protease inhibitor)

HAART regimens	N	% SVR	AOR ^a	95% CI	P
2 NRTIs+1 NNRTI	682	39.1	reference	—	—
2 NRTIs+1 unboosted PI	172	40.7	1.09	0.72–1.64	0.684
2 NRTIs+1 boosted PI	244	30.7	0.72	0.40–1.32	0.289
2 NRTIs+other	37	29.7	0.42	0.16–1.09	0.075
Other combinations	566	38.5	0.94	0.71–1.24	0.637

AOR, adjusted odds ratio; PI, protease inhibitor.

^aAdjusted for HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category, ribavirin dose (mg/kg/day) and use of zidovudine+lamivudine.

We finally performed an analysis of SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to the third drug used in the HAART regimen, taking the regimen based on one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) as the third drug as our reference (Table 4). No significant differences were found between those treated with an NNRTI and those treated with a protease inhibitor as the third drug.

Discussion

In this retrospective analysis of 1701 patients included in two large cohorts of HIV/HCV-co-infected patients who received pegylated interferon and ribavirin, 38% achieved SVR. The frequency of SVR was 25% for patients infected with HCV genotype 1 or 4 and 61% for patients infected with HCV genotype 2 or 3. We found that, with the exception of regimens including zidovudine, the effect of accompanying antiretroviral drugs had little effect on the virological response to pegylated interferon and ribavirin in this population group. Abacavir, in particular, was not found to compromise the outcome of HCV therapy.

We first addressed whether concomitant ART, as a whole, had any impact on SVR. This is a relevant question because HIV infects human hepatic stellate cells and promotes the expression of collagen I and proinflammatory cytokines,³⁸ which could, at least theoretically, hamper the treatment response. When we carried out an adjusted analysis, we found that receiving or not receiving ART did not affect the response to pegylated interferon plus ribavirin. One must take into account, however, that most of the patients not receiving antiretrovirals were ART-naïve and had high CD4+ cell counts. We also explored whether any of the concomitant antiretroviral agents were associated with SVR rates. Among the different NRTIs at initiation of pegylated interferon plus ribavirin, zidovudine was the only drug that adversely affected SVR. According to our results, the most likely mechanism by which zidovudine reduced SVR rates in our cohort was the reduction in the dose of ribavirin, probably in response to the anaemia that occurs with co-administration of zidovudine and ribavirin, as shown elsewhere.^{24,25}

We also addressed a very controversial issue, namely the effect of abacavir on SVR. As mentioned in the Introduction, the use of abacavir in the context of pegylated interferon plus ribavirin therapy has been found to affect the outcome of this treatment negatively in some studies but not in others. This issue was first raised in a retrospective analysis of a subgroup of 154 co-infected patients enrolled in the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) HC02-Ribavir Study, who were treated with 1.5 mg/kg of pegylated interferon α -2b plus 800 mg/day of ribavirin.³¹ Twenty-two patients in this study received abacavir-based ART. The authors focused on early virological responses defined by undetectable serum HCV RNA or a decrease of >2 log₁₀ in serum HCV RNA at week 12. In the multivariate analysis, elevated baseline HCV viral load, HCV genotype 1 or 4 infection, abacavir-based ART and elevated baseline bilirubin were significantly associated with the risk of early HCV virological failure. In a retrospective multicentre study of HIV/HCV-co-infected patients who received pegylated interferon and ribavirin and HAART, the authors compared treatment outcomes between patients receiving an NRTI backbone consisting of abacavir plus lamivudine ($n=70$) or tenofovir plus lamivudine/emtricitabine

($n=186$).³² The authors found a significantly higher frequency of SVR in the tenofovir plus lamivudine/emtricitabine group than in the abacavir plus lamivudine group in the subpopulation of patients harbouring HCV genotype 1 or 4 who received ribavirin doses <13.2 mg/kg/day.³² In another retrospective multicentre study, the authors examined the influence of different NRTIs on the probability of achieving SVR in a group of 493 HIV/HCV-co-infected patients (78% on ART and 115 receiving abacavir) treated with pegylated interferon plus ribavirin.³³ The overall rate of SVR was 38%. Factors associated with lack of SVR in the multivariate analysis were higher baseline serum HCV RNA, HCV genotype 1 or 4 and lower ribavirin plasma trough concentrations (measured in plasma specimens drawn at week 4 using HPLC). A subanalysis performed in a subset of 99 patients with ribavirin plasma trough levels <2.3 µg/mL revealed that HCV load, genotype and abacavir were independent predictors of lack of SVR.

The results of the above-mentioned studies were very different from those reported by Laufer et al.,³⁴ who carried out a retrospective analysis of 244 HIV/HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon plus weight-adjusted ribavirin. By intention-to-treat analysis, SVR was achieved by 46.2% of patients taking abacavir versus 46.7% of patients not taking abacavir ($P=1$). The only two factors in the multivariate analysis that were statistically associated with an increased risk of failure to achieve SVR were HCV genotype 1 or 4 and age >40 years. Specifically, the use of abacavir was not associated with higher rates of failure to achieve virological response at any of the time-points evaluated (weeks 4, 12, 24, 48 and 72). Amorosa et al.³⁵ found similar results in a retrospective study of 212 ART-experienced HIV/HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin, 74 (35%) of whom received abacavir; the rates of SVR were not significantly different between abacavir users and non-users (15% versus 16%).

In our study, which included 262 patients taking abacavir, we did not find significant differences in SVR between patients treated with lamivudine and abacavir as their NRTI backbone and patients treated with tenofovir and lamivudine/emtricitabine as their NRTI backbone. The latter were taken as our reference after adjusting for important variables, such as HCV genotype, HCV RNA level, CDC clinical category and ribavirin dose. Of note, the results were the same when we repeated this analysis in a subgroup of patients infected with HCV genotype 1 or 4 and with an HCV RNA load of $>500,000$ IU/mL. If abacavir had had any effect on virological response to anti-HCV therapy, we would have expected a significant difference in SVR in the subgroup of patients treated with zidovudine, lamivudine and abacavir in comparison with those treated with tenofovir and lamivudine/emtricitabine as their NRTI backbone. Likewise, adjustment for zidovudine use was not reported in the studies of Bari-Sadr et al.³² or Vispo et al.³³ We finally performed an analysis of SVR after pegylated interferon plus ribavirin according to the third drug used in the HAART regimen, taking as our reference the regimen based on one NNRTI as the third drug, and we did not find any more significant differences in SVR than in those treated with a protease inhibitor as the third drug.

Our study has the limitations characteristic of retrospective observational cohort studies, namely the potential for unmeasured confounding variables that could affect outcomes. The fact that this analysis does not include IL28B data is also a limitation. However, our study has several strengths. First, it included

a larger number of patients than previously reported studies. Second, it was carried out within a collaborative group in which providers followed the same eligibility criteria for anti-HCV therapy. Third, the analysis included an adjustment for important covariates and a sensitivity analysis, the results of which were consistent with the findings of the primary analysis.

In conclusion, the results of our study, which was carried out in a large cohort and in a clinical practice setting, suggest that, with the exception of regimens including zidovudine, the effect of accompanying antiretroviral drugs has little effect on the virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients.

Acknowledgements

Presented in part at the Seventeenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, USA, 2010. Abstract 663.

We thank Thomas O'Boyle for writing assistance during the preparation of the manuscript.

Members of the GESIDA 36/03 and 50/06 Study Groups

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: P. Miralles, J. Casin, J. C. López, B. Padilla, M. Sánchez Conde, J. M. Ballón, I. Gutiérrez, M. Romero, S. Carretero, T. Aldamiz-Echevarría, F. Tejedor and J. Berenguer. Hospital Universitario La Paz, Madrid: J. Alvarez-Palacios, E. Rodríguez, J. R. Arribas, M. L. Montes, I. Bernadina, J. F. Pascual, F. Zamora, J. M. Peña, F. Arnalich and J. González-García. Hospital Donostia, San Sebastián: M. J. Bustinduy, J. A. Irribarren, F. Rodríguez-Arondo and M. A. Von Wichmann. Hospital Universitario La Fe, Valencia: M. Blanes, S. Cudó, J. Lacort, M. Montero, M. Salavert and J. López-Aldeguer. Hospital Clínic, Barcelona: P. Colla, J. M. Mir, J. M. Gatell and J. Mallolas. Hospital Clínico Universitario, Valencia: A. Fariña and M. J. Galindo. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona: E. Van den Eynde, M. Pérez, E. Ribera and M. Crespo. Hospital Clínico San Carlos, Madrid: J. Vergas and M. J. Téllez. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid: J. L. Casado, F. Dronda, A. Moreno, M. J. Pérez-Ellías, M. A. Sanfrutos, S. Moreno and C. Quereda. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona: A. Jau and C. Tunal. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares: A. Arana, E. Casas, J. de Miguel, S. Schneider and J. Sanz. Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles: E. Gándés and C. Barros. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid: J. Sanz and I. Santos. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid: A. Hemondy, V. Rodríguez, R. Rubio and F. Pulido. Hospital de la Santa Cruz i Sant Pau, Barcelona: P. Domingo and J. M. Guardiola. Hospital General Universitario, Valencia: L. Ortiz and E. Ortega. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés: R. Torres, M. Genaro and J. J. Jusado. Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara: M. L. Montes. Hospital Universitario de Getafe, Getafe: G. Pérez and G. Gaspar. Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid: E. Barquilla, B. Mahillo, B. Moyano, M. Gatoño, E. Aznar and H. Esteban.

Funding

Supported by grants from the Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE) (ref. 361/00/10). Clinical investigation at Hosp. General Universitario Gregorio Marañón, Hosp. Donostia, Hosp. Ramón y Cajal, Hosp. Clínic, Hosp. La Fe, Hosp. La Paz, Hosp. Príncipe de Asturias, Hosp. Vall d'Hebron and Hosp. Santa Cruz i Sant Pau was partially supported by Red de Investigación en SIDA (RIS) (AIDS Research Network), ref. RD06/0006. J. B. is an investigator from the Programa de

Bereguier et al.

Inactivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora (programa IISNS).

Transparency declarations

None to declare.

References

- Goverdale SA, Khan MH, Byth K et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 636–44.
- Weldt BJ, Heathcote EJ, Wadsworth H et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 677–84.
- Bereguier J, Alvarez-Pellicer J, Miralles Martín P et al. Sustained virologic response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; **50**: 407–13.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975–82.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 346–55.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; **358**: 958–65.
- Shine NJ, Walig JA, Sherman KE. Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection: a research synthesis. *J Viral Hepat* 2007; **14**: 239–48.
- Dore GJ, Tomlinson FJ, Rodriguez-Torres M et al. Baseline factors prognostic of sustained virologic response in patients with HIV-hepatitis C virus coinfection. *AIDS* 2007; **21**: 1555–9.
- Kou A, Vemhoren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; **49**: 634–51.
- Conjaevaram HS, Fried MW, Jeffers L et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006; **131**: 470–7.
- Poustchi H, Negro F, Hul J et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; **48**: 28–34.
- Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; **128**: 636–41.
- Ryan P, Resno S, Miralles P et al. Insulin resistance impairs response to interferon plus ribavirin in patients infected with HIV and hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 176–81.
- Ge D, Folio J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; **461**: 399–401.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; **138**: 1338–45, 45 e1–7.
- Rallon NI, Naggie S, Benito JM et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2010; **24**: F23–9.
- Dalgaard O, Bjoro K, Ring-Larsen H et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 34 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; **47**: 35–42.
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24-week peginterferon α -2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2009; **43**: 954–60.
- Zeuzem S, Buti M, Ferand P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viraemia. *J Hepatol* 2006; **44**: 97–103.
- Crespo M, Esteban JJ, Ribera E et al. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. *AIDS* 2007; **21**: 477–81.
- Crespo M, Saulade S, Esteban JJ et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin vs interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2007; **14**: 228–38.
- Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2008; **22**: 15–21.
- Vanden Eynde E, Crespo M, Esteban JJ et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfected with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 1152–9.
- Brau N, Rodriguez-Torres M, Prakspek D et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfection with interferon α -2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; **39**: 989–98.
- Alvarez D, Dieterich DT, Brau N et al. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006; **13**: 683–9.
- Lafaille A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; **357**: 280–1.
- Marano A, Quereda C, Moreno L et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* 2004; **9**: 133–8.
- Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1287–8.
- Maus S, Valent W, DePamphilis J et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; **18**: F21–5.
- Boni-Sadr F, Carrot F, Pol S et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40**: 47–52.
- Boni-Sadr F, Denadon L, Morand P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **45**: 123–5.
- Mira JA, Lopez-Garcia LF, Barreiro P et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 1365–73.
- Vispo E, Barreiro P, Pineda JA et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008; **13**: 429–37.
- Laufer N, Laguno M, Perez I et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with

- pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008; **13**: 953-7.
- 35 Amorosa VK, Slim J, Maunzer K et al. The influence of daclavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2010; **15**: 91-9.
- 36 Gonzalez-Garcia JJ, Barenguer J, Condes E et al. The use of TDF+ 3TC/FTC is associated with an improved response to pegylated interferon+ ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving HAART: the Geada 50/06 Study. In: *Abstracts of the Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, MA, 2008. Abstract 1076. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA.
- 37 The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; **20**: 15-20.
- 38 Tsubota AC, Hong F, Salmon Y et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010; **52**: 612-22.

10. Bibliografia

1. WHO. *Epidemiological Country Profile on HIV and AIDS - SPAIN*. 2008 06/12/2009]; Available from: http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/short/EFSCountryProfiles2008_ES.pdf.
2. Roca, B., et al., *Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain*. J Infect, 2003. **47**(2): p. 117-24.
3. UNAIDS (2008) *22nd Meeting of the UNAIDS Programme Coordinating Board*.
4. Bello Corredor, M.M.V., Ma. Caridad; Rodríguez Lay, Licel de los Ángeles; Valdés Alonso, Lidunka; Sariago Frómeta, Susel; Pedroso Flaquet, Plácido; Gutiérrez Moreno, Aidonis; Sánchez Wong, Meilin, *Hepatitis C en pacientes VIH positivos*. Revista Cubana de Medicina Tropical, 2008. **60**(3).
5. Carvalho, F.H., et al., *[HIV/HCV coinfection at an university hospital in Recife, Brazil]*. Rev Saude Publica, 2009. **43**(1): p. 133-9.
6. Rodrigues Mda, C., et al., *HIV/HCV coinfection in Infectious Disease Units in Mozambique and Brazil: a comparative study*. Rev Soc Bras Med Trop, 2008. **41**(5): p. 518.
7. Reiche, E.M., et al., *Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population*. Int J Mol Med, 2008. **21**(3): p. 387-95.
8. Re, V., et al., *Hepatitis C and HIV coinfection in central region of Argentina: prevalence, genotype characterization and risk factors*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008. **26**(7): p. 423-5.
9. Modi, A.A. and J.J. Feld, *Viral hepatitis and HIV in Africa*. AIDS Rev, 2007. **9**(1): p. 25-39.
10. Nagu, T.J., M. Bakari, and M. Matee, *Hepatitis A, B and C viral co-infections among HIV-infected adults presenting for care and treatment at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania*. BMC Public Health, 2008. **8**: p. 416.
11. Parboosing, R., I. Paruk, and U.G. Lalloo, *Hepatitis C virus seropositivity in a South African Cohort of HIV co-infected, ARV naive patients is associated with renal insufficiency and increased mortality*. J Med Virol, 2008. **80**(9): p. 1530-6.
12. Otegbayo, J.A., et al., *Prevalence of hepatitis B and C seropositivity in a Nigerian cohort of HIV-infected patients*. Ann Hepatol, 2008. **7**(2): p. 152-6.
13. Nyirenda, M., et al., *Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi*. J Infect, 2008. **57**(1): p. 72-7.
14. Sungkanuparph, S., et al., *Compliance with hepatitis B and hepatitis C virus infection screening among HIV-1 infected patients in a resource-limited setting*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2008. **39**(5): p. 863-6.
15. Karki, S., et al., *Seroprevalence of HIV and hepatitis C co-infection among blood donors in Kathmandu Valley, Nepal*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2009. **40**(1): p. 66-70.
16. Jamieson, D.J., et al., *Infection with hepatitis C virus among HIV-infected pregnant women in Thailand*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2008. **2008**: p. 840948.
17. Jain, M., et al., *Seroprevalence of hepatitis viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus*. Indian J Pathol Microbiol, 2009. **52**(1): p. 17-9.

18. Ponamgi, S.P., et al., *Prevalence of hepatitis C virus (HCV) coinfection in HIV infected individuals in south India and characterization of HCV genotypes*. Indian J Med Microbiol, 2009. **27**(1): p. 12-6.
19. Yotsuyanagi, H., et al., *Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis*. Hepatol Res, 2009. **39**(7): p. 657-63.
20. Xia, X., et al., *Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis*. Public Health, 2008. **122**(10): p. 990-1003.
21. Anderson, K.B., J.L. Guest, and D. Rimland, *Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(10): p. 1507-13.
22. Rockstroh, J.K., et al., *Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy*. J Infect Dis, 2005. **192**(6): p. 992-1002.
23. Hall, C.S., et al., *Hepatitis C virus infection in San Francisco's HIV-infected urban poor*. J Gen Intern Med, 2004. **19**(4): p. 357-65.
24. Hennessey, K.A., et al., *Prevalence of infection with hepatitis B and C viruses and co-infection with HIV in three jails: a case for viral hepatitis prevention in jails in the United States*. J Urban Health, 2009. **86**(1): p. 93-105.
25. Turner, J., et al., *The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in HIV-positive individuals in the UK - trends in HCV testing and the impact of HCV on HIV treatment outcomes*. J Viral Hepat, 2009.
26. Mohsen, A.H., S. Murad, and P.J. Easterbrook, *Prevalence of hepatitis C in an ethnically diverse HIV-1-infected cohort in south London*. HIV Med, 2005. **6**(3): p. 206-15.
27. Larsen, C., et al., *Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004*. Euro Surveill, 2008. **13**(22).
28. Aceijas, C. and T. Rhodes, *Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users*. Int J Drug Policy, 2007. **18**(5): p. 352-8.
29. Alter, M.J., *Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection*. J Hepatol, 2006. **44**(1 Suppl): p. S6-9.
30. Perez Cachafeiro, S., et al., *Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(10): p. 1467-70.
31. Serrano-Villar, S., et al., *Decreasing prevalence of HCV coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain*. J Viral Hepat, 2014.
32. Chen, T.Y., et al., *Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(10): p. 1605-15.
33. Bonacini, M., et al., *Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study*. AIDS, 2004. **18**(15): p. 2039-45.
34. Weber, R., et al., *Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study*. Arch Intern Med, 2006. **166**(15): p. 1632-41.
35. Tedaldi, E., et al., *Opportunistic disease and mortality in patients coinfectd with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(11): p. 1468-75.

36. Salmon-Ceron, D., et al., *Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol*. J Hepatol, 2005. **42**(6): p. 799-805.
37. Rosenthal, E., et al., *Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study)*. AIDS, 2003. **17**(12): p. 1803-9.
38. Rosenthal, E., et al., *Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study)*. J Viral Hepat, 2007. **14**(3): p. 183-8.
39. Epidemiología, I.-C.N.d., *CARACTERÍSTICAS CLINICOEPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH A PARTIR DEL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (1999-2005)*. 2008.
40. Nunez-Fernandez, C., et al., *Liver complications have reached a plateau as cause of hospital admission and death in HIV patients in Madrid*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009. **25**(4): p. 383-5.
41. Pineda, J.A., et al., *Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy*. Hepatology, 2007. **46**(3): p. 622-30.
42. Thomas, D.L. and L.B. Seeff, *Natural history of hepatitis C*. Clin Liver Dis, 2005. **9**(3): p. 383-98, vi.
43. Strader, D.B. and L.B. Seeff, *The natural history of chronic hepatitis C infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996. **8**(4): p. 324-8.
44. Seeff, L.B., *Natural history of chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S35-46.
45. Seeff, L.B. and J.H. Hoofnagle, *National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S1-2.
46. Liang, T.J., et al., *Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C*. Ann Intern Med, 2000. **132**(4): p. 296-305.
47. Fattovich, G., et al., *Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients*. Gastroenterology, 1997. **112**(2): p. 463-72.
48. D Thomas, S.R., S Lemon, *Hepatitis C*, in *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*, J.B. J Mandell, R Dolin, Editor. 2006, Elsevier Churchill Livingstone: Madrid. p. 1950-81.
49. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 47-52.
50. Thomas, D.L., et al., *The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors*. JAMA, 2000. **284**(4): p. 450-6.
51. Mohsen, A.H., et al., *Hepatitis C and HIV-1 coinfection*. Gut, 2002. **51**(4): p. 601-8.
52. Coord: MA Von Wichmann, R.S., R Polo (2009) *Recomendaciones de GeSIDA/PNS/AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las Hepatitis A, B y C*.
53. Stetson, D.B. and R. Medzhitov, *Type I interferons in host defense*. Immunity, 2006. **25**(3): p. 373-81.
54. Danta, M., et al., *Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection*. J Infect Dis, 2008. **197**(11): p. 1558-66.

55. Morishima, C., et al., *Preservation of intrahepatic hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+ T cell responses despite global loss of CD4+ T cells in HCV/HIV coinfection*. J Infect Dis, 2007. **196**(4): p. 577-86.
56. JJ Rios Blanco, J.G.-G., JJ Vázquez Rodríguez, *Historia natural de la coinfección por VHC y VIH: interacción de ambas coinfecciones y repercusiones de su tratamiento específico*. Enf Emerg, 2003. **5**(2): p. 119-125.
57. Lo Re, V., 3rd, J.R. Kostman, and V.K. Amorosa, *Management complexities of HIV/hepatitis C virus coinfection in the twenty-first century*. Clin Liver Dis, 2008. **12**(3): p. 587-609, ix.
58. Y Benhamou, M.B., V Di Martino, et al., *Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients*. Hepatology, 1999. **30**: p. 1054-1058.
59. Sulkowski, M.S., et al., *Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults*. AIDS, 2007. **21**(16): p. 2209-16.
60. Thein, H.H., et al., *Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis*. AIDS, 2008. **22**(15): p. 1979-91.
61. Sterling, R.K., et al., *Similar Progression of Fibrosis between HIV/HCV- and HCV-Infected Patients: Analysis of Paired Liver Biopsy Samples*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010.
62. Mastroianni, C.M., et al., *Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(6): p. 9184-208.
63. Deng, L.P., et al., *Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(8): p. 996-1003.
64. MacDonald, D.C., et al., *Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(11): p. 1657-63.
65. Engels, E.A., et al., *Prevalence of hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in AIDS*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **31**(5): p. 536-41.
66. Garcia-Samaniego, J., et al., *Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(1): p. 179-83.
67. Kramer, J.R., et al., *The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(1): p. 56-63.
68. Graham, C.S., et al., *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(4): p. 562-9.
69. Pineda, J.A., et al., *HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 779-89.
70. Bruno, R., *Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With HIV Infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **46**(3): p. 297-303.
71. Pineda, J.A., et al., *Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(8): p. 1274-82.
72. Benhamou, Y., et al., *Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy*. Hepatology, 2001. **34**(2): p. 283-7.

73. Tural, C., et al., *Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients*. J Viral Hepat, 2003. **10**(2): p. 118-25.
74. Martin-Carbonero, L., et al., *Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(1): p. 128-33.
75. Macias, J., et al., *Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine*. AIDS, 2004. **18**(5): p. 767-74.
76. Mehta, S.H., et al., *The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection*. Hepatology, 2005. **41**(1): p. 123-31.
77. Brau, N., et al., *Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 47-55.
78. Macias, J., et al., *Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*. Antivir Ther, 2006. **11**(7): p. 839-46.
79. Cribier, B., et al., *High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfectd with HIV*. AIDS, 1995. **9**(10): p. 1131-6.
80. Macias, J., et al., *Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfectd patients by simple non-invasive indexes*. Gut, 2006. **55**(3): p. 409-14.
81. Ryan, P., et al., *Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV-coinfected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(1): p. 109-10.
82. Sterling, R.K., et al., *Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1118-27.
83. Verma, S., R.D. Goldin, and J. Main, *Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis?* BMC Res Notes, 2008. **1**: p. 46.
84. McGovern, B.H., et al., *Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(3): p. 365-72.
85. Pol, S., [ANRS HC 02 RIBAVIC: impact of steatosis in HIV-HCV co-infection]. Gastroenterol Clin Biol, 2009. **33 Suppl 2**: p. S110-2.
86. Machado, M.V., A.G. Oliveira, and H. Cortez-Pinto, *Hepatic steatosis in patients coinfectd with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 71-8.
87. Halfon, P., et al., *Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV) mono-infected compared with HIV-HCV co-infected patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(1): p. 61-70.
88. Merchante, N., et al., *Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients*. J Viral Hepat, 2006. **13**(7): p. 449-56.
89. Ishida, J.H., et al., *Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(1): p. 69-75.
90. Hezode, C., et al., *Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 63-71.

91. Hezode, C., et al., *Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 432-9.
92. Mallat, A., C. Hezode, and S. Lotersztajn, *Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2008. **48**(4): p. 657-65.
93. Teixeira-Clerc, F., et al., *CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis*. Nat Med, 2006. **12**(6): p. 671-6.
94. De Luca, L., et al., *Is smoking a prognostic factor in patients with chronic hepatitis C?* Minerva Gastroenterol Dietol, 2009. **55**(2): p. 139-43.
95. Dev, A., et al., *Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(6): p. 797-801.
96. Law, W.P., et al., *Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort*. AIDS, 2004. **18**(8): p. 1169-77.
97. De Luca, A., et al., *Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects*. Arch Intern Med, 2002. **162**(18): p. 2125-32.
98. Piroth, L., et al., *Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients*. J Viral Hepat, 2000. **7**(4): p. 302-8.
99. Kaufmann, G.R., et al., *CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study*. Arch Intern Med, 2003. **163**(18): p. 2187-95.
100. Weis, N., et al., *Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(10): p. 1481-7.
101. Rockstroh J, K.D., Soriano V, Kirk, Antunes, Knysz, et al., *Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS, progression and response to HAART*, in 11th conference on retroviruses and opportunistic infections, Feb 8–11; 2004 [Abstract 799]. 2004: San Francisco, CA, USA.
102. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatitis C and progression of HIV disease*. JAMA, 2002. **288**(2): p. 199-206.
103. Amin, J., et al., *HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study*. HIV Med, 2004. **5**(3): p. 174-9.
104. Braitstein, P., et al., *Hepatitis C coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort*. AIDS, 2006. **20**(3): p. 323-31.
105. Cheng, D.M., et al., *Impact of hepatitis C on HIV progression in adults with alcohol problems*. Alcohol Clin Exp Res, 2007. **31**(5): p. 829-36.
106. Peters, L., et al., *Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(5): p. 457-63.
107. Potter, M., et al., *Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy*. AIDS, 2010. **24**(12): p. 1857-65.
108. Nunez, M., et al., *Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. **27**(5): p. 426-31.

109. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection*. JAMA, 2000. **283**(1): p. 74-80.
110. Rodriguez-Rosado, R., J. Garcia-Samaniego, and V. Soriano, *Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 1998. **12**(10): p. 1256.
111. den Brinker, M., et al., *Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection*. AIDS, 2000. **14**(18): p. 2895-902.
112. Saves, M., et al., *Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(12): p. 3451-5.
113. Bonfanti, P., et al., *Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. **27**(3): p. 316-8.
114. Monforte Ade, A., et al., *Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. **28**(2): p. 114-23.
115. Aceti, A., et al., *Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(1): p. 41-8.
116. Wit, F.W., et al., *Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy*. J Infect Dis, 2002. **186**(1): p. 23-31.
117. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir*. AIDS, 2004. **18**(17): p. 2277-84.
118. Benichou, C., *Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting*. J Hepatol, 1990. **11**(2): p. 272-6.
119. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections*. Hepatology, 2002. **35**(1): p. 182-9.
120. Aranzabal, L., et al., *Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(4): p. 588-93.
121. Bessesen, M., et al., *Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(5): p. 1032-5.
122. Martin-Carbonero, L., et al., *Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine*. HIV Clin Trials, 2003. **4**(2): p. 115-20.
123. Soriano, V., et al., *Antiretroviral drugs and liver injury*. AIDS, 2008. **22**(1): p. 1-13.
124. Martin, A.M., et al., *Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts*. AIDS, 2005. **19**(1): p. 97-9.
125. Albrecht, H., *Report from the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. HLA B-5701 and abacavir hypersensitivity*. AIDS Clin Care, 2007. **19**(10): p. 81-2.

126. Rodriguez-Novoa, S., et al., *Value of the HLA-B*5701 allele to predict abacavir hypersensitivity in Spaniards*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2007. **23**(11): p. 1374-6.
127. Lucas, A., D. Nolan, and S. Mallal, *HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity*. J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(4): p. 591-3.
128. Birkus, G., M.J. Hitchcock, and T. Cihlar, *Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(3): p. 716-23.
129. Brinkman, K., et al., *Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway*. AIDS, 1998. **12**(14): p. 1735-44.
130. Freiman, J.P., et al., *Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients*. AIDS, 1993. **7**(3): p. 379-85.
131. ter Hofstede, H.J., et al., *Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases*. Int J STD AIDS, 2000. **11**(9): p. 611-6.
132. Gisolf, E.H., et al., *Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine*. Prometheus Study Group. Clin Infect Dis, 2000. **31**(5): p. 1234-9.
133. Maida, I., et al., *Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(2): p. 177-82.
134. Ogedegbe, A.O. and M.S. Sulkowski, *Antiretroviral-associated liver injury*. Clin Liver Dis, 2003. **7**(2): p. 475-99.
135. Portilla, J., *[Safety and tolerability of etravirine]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27 Suppl 2**: p. 21-6.
136. Leith, J., et al., *Appropriate use of nevirapine for long-term therapy*. J Infect Dis, 2005. **192**(3): p. 545-6; author reply 546.
137. Sanne, I., et al., *Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects*. J Infect Dis, 2005. **191**(6): p. 825-9.
138. Manfredi, R. and L. Calza, *Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl*. AIDS, 2006. **20**(17): p. 2233-6.
139. Martinez, E., et al., *Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy*. AIDS, 2001. **15**(10): p. 1261-8.
140. van Leth, F., et al., *Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study*. Lancet, 2004. **363**(9417): p. 1253-63.
141. Soriano, V., et al., *Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash?* AIDS, 2000. **14**(11): p. 1672-3.
142. Manosuthi, W., et al., *Incidence and risk factors of rash associated with efavirenz in HIV-infected patients with preceding nevirapine-associated rash*. HIV Med, 2006. **7**(6): p. 378-82.
143. Santos Gil Ide, L., *[Etravirine in special populations]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2009. **27 Suppl 2**: p. 40-5.
144. Nelson, M., et al., *Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(8): p. 2020-8.

145. Sulkowski, M.S., *Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors*. Clin Infect Dis, 2004. **38 Suppl 2**: p. S90-7.
146. Cooper, C.L., M.A. Parbhakar, and J.B. Angel, *Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(9): p. 1259-63.
147. Kandula, V.R., H. Khanlou, and C. Farthing, *Tipranavir: a novel second-generation nonpeptidic protease inhibitor*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005. **3**(1): p. 9-21.
148. Kontorinis, N. and D. Dieterich, *Hepatotoxicity of antiretroviral therapy*. AIDS Rev, 2003. **5**(1): p. 36-43.
149. Johnson, M., et al., *Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures*. AIDS, 2005. **19**(7): p. 685-94.
150. Antela Lopez, A., *[Safety and tolerability of darunavir]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008. **26 Suppl 10**: p. 32-6.
151. Rivero, A., et al., *[Darunavir in HIV/HVC/HVB coinfection]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008. **26 Suppl 10**: p. 37-42.
152. Gatell, J.M. and L. Zamora, *[Secondary effects associated with raltegravir]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008. **26 Suppl 12**: p. 34-9.
153. Vispo, E., et al., *Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(3): p. 543-7.
154. Pozniak, A., et al., *Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(7): p. 590-9.
155. Curtis, L., et al., *Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naïve patients*. HIV Clin Trials, 2014. **15**(5): p. 199-208.
156. IM Hoepelman, A.A., J Heera, et al., *The incidence of severe liver enzyme abnormalities and hepatic adverse events in the Maraviroc Clinical Development Programme.*, in *11th European AIDS Conference (EACS)*. 2007: Madrid, Spain.
157. Nichols, W.G., et al., *Hepatotoxicity observed in clinical trials of aplaviroc (GW873140)*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. **52**(3): p. 858-65.
158. Poveda, E., V. Briz, and V. Soriano, *Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection*. AIDS Rev, 2005. **7**(3): p. 139-47.
159. Qurishi, N., et al., *Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection*. Lancet, 2003. **362**(9397): p. 1708-13.
160. del Amo, J., I. Hernandez-Aguado, and S. Perez-Hoyos, *Effect of HAART on liver-related mortality in patients with HIV/HCV coinfection*. Lancet, 2004. **363**(9408): p. 570; author reply 571.
161. Marine-Barjoan, E., et al., *Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients*. AIDS, 2004. **18**(16): p. 2163-70.

162. Moodie, E.E., N. Pant Pai, and M.B. Klein, *Is antiretroviral therapy causing long-term liver damage? A comparative analysis of HIV-mono-infected and HIV/hepatitis C co-infected cohorts*. PLoS One, 2009. **4**(2): p. e4517.
163. Macias, J., et al., *Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1056-63.
164. Berenguer, J., et al., *Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(1): p. 137-43.
165. Bani-Sadr, F., et al., *Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(5): p. 768-74.
166. Pockros, P.J., et al., *Histologic outcomes in hepatitis C-infected patients with varying degrees of virologic response to interferon-based treatments*. Hepatology, 2010.
167. Coverdale, S.A., et al., *Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(4): p. 636-44.
168. Morgan, T.R., et al., *Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C*. Hepatology, 2010.
169. Tanaka, H., et al., *Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients*. Int J Cancer, 2000. **87**(5): p. 741-9.
170. Veldt, B.J., et al., *Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis*. Ann Intern Med, 2007. **147**(10): p. 677-84.
171. Abergel, A., et al., *Histological response in patients treated by interferon plus ribavirin for hepatitis C virus-related severe fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(11): p. 1219-27.
172. Barreiro, P., et al., *Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients*. Antivir Ther, 2006. **11**(7): p. 869-77.
173. Rodriguez-Torres, M., et al., *Effect of hepatitis C virus treatment in fibrosis progression rate (FPR) and time to cirrhosis (TTC) in patients co-infected with human immunodeficiency virus: a paired liver biopsy study*. J Hepatol, 2007. **46**(4): p. 613-9.
174. Castro, G., et al., *HCV virological response during treatment of chronic hepatitis C is associated with liver histological improvement in patients with HCV/HIV co-infection*. Braz J Infect Dis, 2008. **12**(3): p. 180-5.
175. Wu, L., et al., *Hepatic histologic response (HR) to combination therapy among HCV/HIV-coinfected individuals: interferon induces HR independent of sustained virologic response (SVR)*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2006. **22**(11): p. 1091-8.
176. Halfon, P., et al., *Effect of antiviral treatment on serum markers of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: the Fibrovic 2 Study - ANRS HCo2*. Antivir Ther, 2009. **14**(2): p. 211-9.
177. Berenguer, J., et al., *Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus*. Hepatology, 2009. **50**(2): p. 407-13.

178. Cappell, M.S., M.S. Schwartz, and L. Biempica, *Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus*. Am J Med, 1990. **88**(2): p. 123-30.
179. Brook, G., et al., *British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010*. HIV Med, 2010. **11**(1): p. 1-30.
180. Lawson, A., et al., *The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis*. J Hepatol, 2007. **47**(1): p. 37-45.
181. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 1147-71.
182. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
183. Mehta, S.H., et al., *Exceeding the limits of liver histology markers*. J Hepatol, 2009. **50**(1): p. 36-41.
184. Siegel, C.A., et al., *Liver biopsy 2005: when and how?* Cleve Clin J Med, 2005. **72**(3): p. 199-201, 206, 208 passim.
185. Berenguer Berenguer J, O.G.E., *¿Es la biopsia hepática realmente un estándar de oro para valorar el grado de fibrosis en los pacientes con hepatitis crónica C?*, in *Manejo de los pacientes VIH coinfectados por el virus de la hepatitis C preguntas y respuestas más habituales. Módulo 1.*, B.B. J, Editor. 2008, Elsevier España: Madrid. p. 35.
186. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 495-500.
187. Berenguer Berenguer J, O.G.E., *Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia hepática en el paciente infectado por el VIH*, in *Manejo de los pacientes VIH coinfectados por el virus de la hepatitis C preguntas y respuestas más habituales. Módulo 2.*, B.B. J, Editor. 2008, Elsevier España: Madrid. p. 35.
188. Jacobs, W.H. and S.B. Goldberg, *Statement on outpatient percutaneous liver biopsy*. Dig Dis Sci, 1989. **34**(3): p. 322-3.
189. de Ledingham, V. and J. Vergniol, *Transient elastography (FibroScan)*. Gastroenterol Clin Biol, 2008. **32**(6 Suppl 1): p. 58-67.
190. Nguyen-Khac, E. and D. Capron, *Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan)*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(12): p. 1321-5.
191. Vispo, E., et al., *Overestimation of liver fibrosis staging using transient elastography in patients with chronic hepatitis C and significant liver inflammation*. Antivir Ther, 2009. **14**(2): p. 187-93.
192. Sanchez-Conde, M., et al., *Impact of liver steatosis on the correlation between liver stiffness and fibrosis measured by transient elastography in patients coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus*. J Viral Hepat, 2010.
193. Sanchez-Conde, M., et al., *Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfectd patients and correlation with noninvasive serum markers*. J Viral Hepat, 2009.
194. Gebo, K.A., et al., *Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S161-72.
195. Wai, C.T., et al., *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 518-26.

196. Forns, X., et al., *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 986-92.
197. Sebastiani, G., et al., *Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2006. **44**(4): p. 686-93.
198. Myers, R.P., et al., *Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients*. AIDS, 2003. **17**(5): p. 721-5.
199. Sterling, R.K., et al., *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection*. Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1317-25.
200. Kelleher, T.B., et al., *Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index*. J Hepatol, 2005. **43**(1): p. 78-84.
201. Berenguer, J., et al., *Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data*. J Viral Hepat, 2007. **14**(12): p. 859-69.
202. Resino, S., et al., *Diagnosis of advanced fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients via a new noninvasive index: the HGM-3 index*. HIV Med, 2010. **11**(1): p. 64-73.
203. Shaheen, A.A. and R.P. Myers, *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection*. HIV Clin Trials, 2008. **9**(1): p. 43-51.
204. Cacoub, P., et al., *Treatment of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infected patients in "real life": modifications in two large surveys between 2004 and 2006*. J Hepatol, 2008. **48**(1): p. 35-42.
205. Butt, A.A., et al., *Rates of HCV treatment eligibility among HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected patients in tertiary care referral centers*. HIV Clin Trials, 2009. **10**(1): p. 25-32.
206. Mauss, S., et al., *Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy*. AIDS, 2004. **18**(13): p. F21-5.
207. Torriani, F.J., et al., *Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients*. N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 438-50.
208. Uberti-Foppa, C., et al., *Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: role of persistently normal alanine aminotransferase levels*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **41**(1): p. 63-7.
209. Sterling, R.K., et al., *The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **32**(1): p. 30-7.
210. Sanchez-Conde, M., et al., *Liver biopsy findings for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and persistently normal levels of alanine aminotransferase*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(5): p. 640-4.
211. Valerio, L., et al., *Baseline CD4 cell count and outcome of pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(1): p. 50-5.
212. Mira, J.A., et al., *Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients with advanced immunosuppression*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(8): p. e84-91.
213. Opravil, M., et al., *Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(1): p. 36-49.

214. Brau, N., et al., *Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 989-98.
215. Alvarez, D., et al., *Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons*. J Viral Hepat, 2006. **13**(10): p. 683-9.
216. Lafeuillade, A., G. Hittinger, and S. Chadapaud, *Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection*. Lancet, 2001. **357**(9252): p. 280-1.
217. Moreno, A., et al., *High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin*. Antivir Ther, 2004. **9**(1): p. 133-8.
218. Bani-Sadr, F., et al., *Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **40**(1): p. 47-52.
219. [Recommendations of Gesida/PNS/AEEH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus.]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2010. **28**(1): p. 31 e1-31 e31.
220. Carithers, R.L., Jr. and S.S. Emerson, *Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials*. Hepatology, 1997. **26**(3 Suppl 1): p. 83S-88S.
221. Lee, W.M., *Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials*. Hepatology, 1997. **26**(3 Suppl 1): p. 89S-95S.
222. Franciscus, A. *A brief history of hepatitis C*. hcsp Fact Sheet 2010 Mar 2010 08/09/2010]; Available from: http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Brief_History_HCV_10.pdf.
223. Poynard, T., et al., *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1426-32.
224. McHutchison, J.G., et al., *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C*. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1485-92.
225. Manns, M.P., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 958-65.
226. Fried, M.W., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 975-82.
227. EMA. Ficha técnica Boceprevir 07/06/2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
228. EMA, *Ficha técnica Telaprevir*.
229. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(13): p. 1195-206.
230. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2405-16.
231. Bacon, B.R., et al., *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(13): p. 1207-17.
232. Zeuzem, S., et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2417-28.

233. Poizot-Martin, I.B.E., Piroth L, et al. , *ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribivirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribivirin*, in *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 2013: Atlanta.
234. Cotte L, B.J., Lascoux-Combe C, et al. , *High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 TelapreVIH Study*, in *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 2013: Atlanta.
235. Sulkowski, M., *Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection*. Journal of Hepatology, 2014. **61**: p. S108-S119.
236. AASLD , I. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2015 [cited 2015 02/04/2015]; Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>.
237. GESIDA, *Guía Clínica sobre el Manejo de las Hepatitis Virales en pacientes Infectados por el VIH*. 2015.
238. Ministerio de Sanidad, S.S.e.I., *Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud*. 2015.
239. Chung, R.T., et al., *Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons*. N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 451-9.
240. Carrat, F., et al., *Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **292**(23): p. 2839-48.
241. Laguno, M., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients*. AIDS, 2004. **18**(13): p. F27-36.
242. Nunez, M., et al., *Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2007. **23**(8): p. 972-82.
243. Berg, T., et al., *Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin*. Gastroenterology, 2006. **130**(4): p. 1086-97.
244. Sanchez-Tapias, J.M., et al., *Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment*. Gastroenterology, 2006. **131**(2): p. 451-60.
245. Shea, D.O., et al., *Role of rapid virological response in prediction of sustained virological response to Peg-IFN plus ribavirin in HCV / HIV co-infected individuals*. J Viral Hepat, 2008. **15**(7): p. 482-9.
246. Martin-Carbonero, L., et al., *Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C*. AIDS, 2008. **22**(1): p. 15-21.
247. Van den Eynde, E., et al., *Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfectd with HIV: a pilot trial*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(8): p. 1152-9.
248. Poynard, T., et al., *Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group*. Hepatology, 2000. **31**(1): p. 211-8.
249. Jacobson, I.M., et al., *Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial*. Hepatology, 2007. **46**(4): p. 971-81.

250. Berenguer, J., et al., *Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(6): p. 1256-63.
251. Jardim, A.C., et al., *Quasispecies of hepatitis C virus genotype 1 and treatment outcome with peginterferon and ribavirin*. Infect Genet Evol, 2009. **9**(4): p. 689-98.
252. Chary, A., et al., *Impact of interferon-ribavirin treatment on hepatitis C virus (HCV) protease quasispecies diversity in HIV- and HCV-coinfected patients*. J Infect Dis, 2010. **202**(6): p. 889-93.
253. Sherman, K.E., et al., *Hepatitis C virus (HCV) quasispecies complexity and selection in HCV/HIV-coinfected subjects treated with interferon-based regimens*. J Infect Dis, 2010. **201**(5): p. 712-9.
254. Shire, N.J., et al., *HCV kinetics, quasispecies, and clearance in treated HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients with hemophilia*. Hepatology, 2006. **44**(5): p. 1146-57.
255. Sarrazin, C., et al., *Improved correlation between multiple mutations within the NS5A region and virological response in European patients chronically infected with hepatitis C virus type 1b undergoing combination therapy*. J Hepatol, 1999. **30**(6): p. 1004-13.
256. Pascu, M., et al., *Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences*. Gut, 2004. **53**(9): p. 1345-51.
257. Mira, J.A., et al., *Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(6): p. 1365-73.
258. Dore, G.J., et al., *Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection*. AIDS, 2007. **21**(12): p. 1555-9.
259. Laguno, M., et al., *Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients*. Hepatology, 2009. **49**(1): p. 22-31.
260. Mendes-CorreaMC, d.S.M., Figueiredo JFC, Gryninger G, Gonzalez M, Reuter T, Filho LGM et al., *PEGYLATED INTERFERON PLUS RIBAVIRIN: AN EFFICACIOUS AND WELL-TOLERATED TREATMENT REGIMEN FOR HIV-HCV CO-INFECTED PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS RELATED CIRRHOSIS*, in *EASL 2010*. 2010.
261. Zeuzem, S., et al., *Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1724-32.
262. Poynard, T., et al., *Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(1): p. 75-85.
263. Chu, C.J., et al., *Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(1): p. 46-54.

264. Dai, C.Y., et al., *Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients*. J Hepatol, 2009. **50**(4): p. 712-8.
265. Romero-Gomez, M., et al., *Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients*. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 636-41.
266. Younossi, Z.M. and A.J. McCullough, *Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus: impact on disease progression and treatment response*. Liver Int, 2009. **29 Suppl 2**: p. 3-12.
267. Khattab, M., et al., *Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance*. Liver Int, 2010. **30**(3): p. 447-54.
268. Merchante, N., et al., *Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients*. J Hepatol, 2009. **50**(4): p. 684-92.
269. Cacoub, P., et al., *Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMA-IC-ANRS HCo2 Study*. Antivir Ther, 2009. **14**(6): p. 839-45.
270. Ryan, P., et al., *Insulin Resistance Impairs Response to Interferon Plus Ribavirin in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010.
271. Jeffers, L.J., et al., *Peginterferon alfa-2a (40 kd) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1*. Hepatology, 2004. **39**(6): p. 1702-8.
272. Muir, A.J., J.D. Bornstein, and P.G. Killenberg, *Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2265-71.
273. Conjeevaram, H.S., et al., *Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1*. Gastroenterology, 2006. **131**(2): p. 470-7.
274. Hepburn, M.J., et al., *Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups*. Am J Med, 2004. **117**(3): p. 163-8.
275. McHutchison, J.G., et al., *The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group*. Gastroenterology, 2000. **119**(5): p. 1317-23.
276. Rodriguez-Torres, M., et al., *Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 257-67.
277. Missiha, S., et al., *Impact of asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(10): p. 2181-8.
278. Narciso-Schiavon, J.L., et al., *Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1*. Rev Soc Bras Med Trop, 2010. **43**(3): p. 217-23.
279. Rodriguez-Torres, M., et al., *Progression to cirrhosis in Latinos with chronic hepatitis C: differences in Puerto Ricans with and without human immunodeficiency virus coinfection and along gender*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(4): p. 358-66.
280. Bressler, B.L., et al., *High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(3): p. 639-44.

281. Anand, B.S., et al., *Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study*. Gastroenterology, 2006. **130**(6): p. 1607-16.
282. Ramcharan, D., et al., *Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy*. Hepatology, 2010. **52**(3): p. 854-863.
283. Lange, C.M., et al., *Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after treatment with pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(11): p. 1303-7.
284. Agnello, V., et al., *Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(22): p. 12766-71.
285. Monazahian, M., et al., *Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus*. J Med Virol, 1999. **57**(3): p. 223-9.
286. Chen, L., et al., *Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection*. Gastroenterology, 2005. **128**(5): p. 1437-44.
287. Bonkovsky, H.L., et al., *Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2006. **131**(5): p. 1440-51.
288. Tillmann, H.L., et al., *A Polymorphism Near IL28B Is Associated With Spontaneous Clearance of Acute Hepatitis C Virus and Jaundice*. Gastroenterology, 2010.
289. Stattemayer, A.F., et al., *Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010.
290. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. Nature, 2009. **461**(7262): p. 399-401.
291. Rauch, A., et al., *Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study*. Gastroenterology, 2010. **138**(4): p. 1338-45, 1345 e1-7.
292. Thompson, A.J., et al., *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 120-9 e18.
293. Pineda, J.A., et al., *Prediction of Response to Pegylated Interferon plus Ribavirin by IL28B Gene Variation in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus*. Clin Infect Dis, 2010.
294. Rallon, N.I., et al., *Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients*. AIDS, 2010. **24**(8): p. F23-9.
295. Resino, S. *Polimorfismo del gen IL28B en la hepatitis C*. 2013 05/06/2013]; Available from: <http://epidemiologiamolecular.com/polimorfismo-il28b-hepatitis-vhc/>.
296. Reiberger, T., et al., *IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV-HCV coinfection*. Antivir Ther, 2008. **13**(8): p. 969-76.
297. Feld, J.J., et al., *Ribavirin improves early responses to peginterferon through improved interferon signaling*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 154-62 e4.
298. Vargas, A., et al., *Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 can predict virologic response to hepatitis C virus therapy in HIV/HCV-coinfected patients with HCV genotype 1*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **54**(2): p. 219-20.

299. Pineda, J.A., et al., *Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(6): p. 1347-54.
300. Vogel, M., et al., *The influence of HAART on the efficacy and safety of pegylated interferon and ribavirin therapy for the treatment of chronic HCV infection in HIV-positive Individuals*. Eur J Med Res, 2010. **15**(3): p. 102-11.
301. Vispo, E., et al., *Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir*. Antivir Ther, 2008. **13**(3): p. 429-37.
302. Amorosa, V.K., et al., *The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients*. Antivir Ther, 2010. **15**(1): p. 91-9.
303. Laufer, N., et al., *Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin*. Antivir Ther, 2008. **13**(7): p. 953-7.
304. Bani-Sadr, F., et al., *Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role?* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **45**(1): p. 123-5.
305. Soriano, V., et al., *Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel*. AIDS, 2007. **21**(9): p. 1073-89.
306. McHutchison, J.G., et al., *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. N Engl J Med, 2009. **361**(6): p. 580-93.
307. Rumi, M.G., et al., *Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 108-15.
308. Ascione, A., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 116-22.
309. Davis, G.L., et al., *Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(3): p. 645-52.
310. Rodriguez-Torres, M., et al., *Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population*. J Viral Hepat, 2010. **17**(2): p. 139-47.
311. Laguno, M., et al., *Predictive value of early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with an interferon-based regimen plus ribavirin*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **44**(2): p. 174-8.
312. Garcia-Benayas, T., F. Blanco, and V. Soriano, *Weight loss in HIV-infected patients*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1287-8.
313. Solas, C., et al., *Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfectd patients: fact or fiction?* AIDS, 2012. **26**(17): p. 2193-9.
314. Chung, R.T., et al., *Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 306-20.
315. Tuyama, A.C., et al., *Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 612-22.